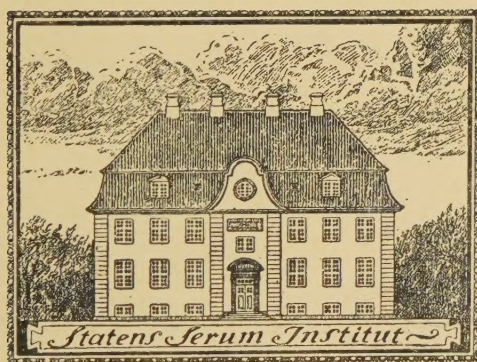


EN METODE
TIL BESTEMMELSE AF MENNESKETS
BLODMÆNGDE VED HJÆLP AF
DIFTERIANTITOKSIN

(WITH AN ENGLISH SUMMARY)

AF

ERIN MADSEN



LEVIN & MUNKSGAARD · EJNAR MUNKSGAARD
KØBENHAVN 1936

Forsvaret finder Sted **Tirsdag** d. 15. December Kl. 14 i
Rigshospitalets medicinske Auditorium.

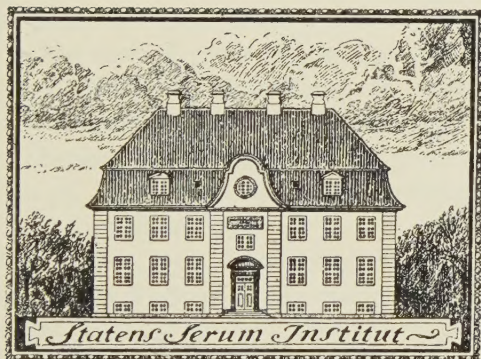
EN METODE
TIL BESTEMMELSE AF MENNESKETS
BLODMÆNGDE VED HJÆLP AF
DIFTERIANTITOKSIN

EN METODE
TIL BESTEMMELSE AF MENNESKETS
BLODMÆNGDE VED HJÆLP AF
DIFTERIANTITOKSIN

(WITH AN ENGLISH SUMMARY)

AF

ERIN MADSEN



LEVIN & MUNKSGAARD · EJNAR MUNKSGAARD
KØBENHAVN 1936

Denne Afhandling er af det lægevidenskabelige Fakultet antaget til offentligt at forsvares for den medicinske Doktorgrad.

København, den 26. Oktober 1936.

P. Flemming Møller,

h. a. dec.

Printed in Denmark

H. P. HANSENS BOGTR., KBHVX.

FORORD.

Det foreliggende Arbejde er udført paa Statens Seruminstitut, hvis Chef, Dr. *Th. Madsen*, med største Hjælpsomhed har givet mig de bedste Arbejdsvilkaar og Raadighed over et meget betydeligt Materiale af Forsøgsdyr, Sera, Toksiner og Apparatur. For denne Hjælp og for den Interesse, Dr. *Th. Madsen* har vist mit Arbejde, staar jeg i stor Taknemmelighedsgæld til Doktoren, som bedes modtage min varmeste Tak.

Undersøgelserne er udført i Standardiseringsafdelingen med Afdelingsforstander, Dr. med. *Claus Jensen's* intrakutane Kaninmetode, og det har herved været mig muligt at indstudere denne Metode under førstehaands Vejledning. Dr. *Claus Jensen* har vist mine Undersøgelser den største Interesse, har stillet sin Erfaring til min Disposition og i det hele taget givet mig den bedste Støtte i de Aar, jeg har arbejdet paa Seruminstitutet, hvorfor jeg bringer ham min hjerteligste Tak.

Overlæge Dr. med. *Johs. Nørvig* har givet mig Lejlighed til at foretage en Del af Forsøgene paa Alumner paa Aandssvageanstalten »Eggerødgaard«, og jeg takker Overlægen for den Forstaaelse og Tillid, han paa denne Maade har vist mig.

Dr. phil. *N. R. Jørgensen* har elskværdigst gennemgaaet de matematiske Beregninger, og jeg takker Doktoren for hans Assistance.

Foruden Alumner paa Eggerødgaard har en Række Sygeplejersker, Læger og medicinske Studenter været Forsøgspersoner, og jeg takker dem alle for den uegennyttige Velvilje, de herved har vist mine Forsøg.

København, 1936.

Erin Madsen.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INDHOLDSFORTEGNELSE.

Indledning	Pag. 9
-------------------	-----------

Kapitel I.

HISTORISK OVERSIGT.

Tidligere Undersøgelser over Blodmængden	12
Tidligere Undersøgelser over Bloddepoter og lokale Variationer af Cellevolumen	36

Kapitel II.

DE ANVENDTE MAALEMETODER.

Maaling af Cellevolumen	43
Antitoxinmaalingens Teknik	44
Antitoxinmaalingens Nøjagtighed	51

Kapitel III.

BLODMÆNGDEBESTEMMELSER IN VITRO	53
Antitoksinkoncentrationen i Plasma og Serum	57

Kapitel IV.

FREMANGSMAADEN VED UDFØRELSEN AF BLODMÆNGDEBESTEMMELSE HOS MENNESKER.

Apparatur	61
Blodmængdebestemmelsens Teknik	62
Nøjere Redegørelse for Apparaturet, herunder Serumpræparatet og dets Behandling	64
Nøjere Gennemgang af Fremgangsmaaden	67
Stabiliseringen med Kaliumoksalat	67
Opsugning af Serum i Sprøjten, eksperimentel Undersøgelse af Doseringens Nøjagtighed	68
Haandvask	70
Venepunktur, eksperimentel Undersøgelse af Cellevolumen under Stase	71
Seruminjektion	71

Blandingsbevægelser, eksperimentel Undersøgelse af Cellevolumen før og efter disse	72
Anden Venepunktur	74
Dobbeltbestemmelse... ..	74

Kapitel V.

DET PASSIVT TILFØRTE ANTITOKSINS BLANDING MED BLODET OG DETS UDSKILLELSE HERFRA I DEN FØRSTE TID EFTER INJEKTIONN.

<i>Tidligere Undersøgelser</i>	76
<i>Egne Undersøgelser</i>	78

Kapitel VI.

BLODMÆNGDEBESTEMMELSER PAA NORMALE MENNE- SKER.

Blodmængdebestemmelser paa normale Mænd	89
Blodmængdebestemmelser paa normale Kvinder	93

Kapitel VII.

BLODMÆNGDEBESTEMMELSENS NØJAGTIGHED	98
--	----

Kapitel VIII.

METODENS ANVENDELIGHED OG ARBEJDSOMRAADE.

1) Metodens Uskadelighed for Forsøgsindiverne	101
2) Metodens Paalidelighed	103
3) Gentagne Blodmængdebestemmelser	104
4) Metodens Arbejdshastighed	105
5) Metodens praktiske Betydning	105
<i>Résumé (Dansk)</i>	108
<i>Résumé (Engelsk)</i>	112
<i>Literatur</i>	116

INDLEDNING.

Ideen til det foreliggende Arbejde opstod under nogle Undersøgelser over Forløbet af den passive Immunitet hos serumbehandlede Difteripatienter (publiceret 1936). Der fandtes god Overensstemmelse mellem Antitoksintitrene i Blodet fra de forskellige Patienter, efter at hver enkelt Titer var multipliceret med paagældende Individets Legemsvægt og divideret med den givne Dosis Antitoxin (se Pag. 78). Den Tanke var da nærliggende, at man ved at sørge for en nøjagtig Antitoksindosering kunde bestemme Patienternes Blodmængde. Tanken er ført ud i Praksis af *v. Behring*, der anvendte Tetanusantitoxin. *v. Behring* overvejede at anvende Difteriantitoxin, men det blev straks forladt paa Grund af Vanskeligheder ved Antitoxinmaalingen.

Det næste Spørgsmaal var, om et saadant Arbejde vilde have Interesse. Ved at se efter i Literaturen finder man straks, at der er store Divergenser mellem de forskellige Forfattere og Metoder, og da Spørgsmaalet om Menneskets Blodmængde saaledes ikke er endelig klarlagt, er yderligere Undersøgelser utvivlsomt tiltrængt, da Emnet har betydelig fysiologisk og klinisk Interesse.

Et stort Antal tidligere Arbejder har mistet en væsentlig Del af deres Betydning, fordi de er anvendt ved sygelige Tilstande, før man havde tilstrækkeligt solidt Grundlag for de normale Forhold.

Den Opgave, jeg herefter stillede mig med det foreliggende Arbejde, var om muligt at fastlægge Størrelsen af den cirkulerende Blodmængde hos sunde, voksne Mennesker, samt finde Grænserne for de individuelle Variationer. Herunder hører Udarbejdelsen af en tilfredsstillende Teknik og en eksperimentel Undersøgelse af dennes Fejlkilder. Angivelsen af en Metode til

Blodmængdebestemmelse, der er anvendelig til *klinisk Brug*, kommer her kun i anden Række.

I Overensstemmelse med dette Arbejdsprogram har jeg udelukkende undersøgt normale Mennesker i Alderen ca. 16—45 Aar. Undersøgelser af andre Aldersklasser og af sygelige Tilstande er udsat til senere Arbejder, der kan finde Sted, naar Metoden først er gennemprovet paa det nævnte Standardmateriale. Da Grundbetingelserne for Metodens Anvendelighed ikke kan overføres fra een Dyrart til en anden, idet Betingelserne for Blodets Cirkulation, Blandingen med den injicerede Vædske, Udskillelsesforholdene m. m. ikke umiddelbart kan generaliseres, har man her begrænset sig til udelukkende at undersøge den Art, der har mest Interesse: Mennesket.

Ingen af de tidligere Metoder kan siges at give fuldstændig sikre Resultater, og de er derfor ikke anvendt som Kontrol i det foreliggende Arbejde, da man herved blot vilde komme til at arbejde med to Ubekendte i Stedet for med een.

Ved Blodmængdebestemmelserne har man tilstræbt at bestemme saa stor en Del af den totale Blodmængde som muligt. Det er almindeligt at tale om den cirkulerende Blodmængde i Modsætning til den totale, men der foreligger ikke Undersøgelser, der ved at paavise betydelige ikke-cirkulerende Bloddepoter retfærdiggør en saadan Skelnen.

Princippet i Metoden er intravenøst at injicere en vis Mængde Hesteserum, der indeholder et noje kendt Antal internationale Antitoksinenheder (AE) pr. cc. Efter Forlobet af et bestemt Tidsrum, »Forsøgstiden«, tages en Blodprobe, hvis Cellevolumen maales med Hæmatocrit, hvorefter der fremstilles Plasma, hvis Antitoxinindhold maales. Dette angives i AE pr. cc Plasma. Forsøgspersonerne udfører bestemte Bevægelser i Forsøgstiden for at opnaa ensartet Blanding af det injicerede Serum med Blodet.

Ved at dividere det injicerede Antal AE med Antallet af AE pr. cc Plasma fra Blodproven faas den cirkulerende Plasmamængde i cc. Deraf beregnes Blodmængden ved Hjælp af Erythrocytvolumenprocenten, og endelig angives Blodmængden som Antallet af cc Blod pr. 100 g Legemsvægt, hvilket i det følgende skal betegnes som cc %.

Det anvendte Menneskemateriale bestaar for en mindre Dels Vedkommende af medicinske Studenter, Sygeplejersker og Læger.

Resten af Forsøgspersonerne er Alumner paa Ebberødgaard, d. v. s. arbejdsdygtige, yngre Mennesker, der var lidende af de letteste Grader af Aandssvaghed, men iøvrigt sunde. Alle Serum-injektioner og Venepunkturer er ligesom samtlige Hæmatocrit-bestemmelser og Antitoxinmaalinger foretaget af mig selv med den senere anførte Teknik.

KAPITEL I.

HISTORISK OVERSIGT.

Tidligere Undersøgelser over Blodmængden.

Spørgsmaalet om Størrelsen af den totale Blodmængde har beskæftiget Fysiologer og Klinikere lige siden *Harvey's* Opdagelse af Blodets Kredslob 1628. De spredte Undersøgelser, der foreligger fra dette Tidspunkt og indtil Midten af det 19. Aarhundrede, er saa mangelfulde, at de kun har historisk Interesse, og de skal derfor ikke medtages her.

Den første paalidelige Metode, der viste sig praktisk anvendelig, er angivet af *Welcker* 1854 og nærmere beskrevet i 1858. Da Interessen for Emnet har været stor, og de senere angivne Metoder diskutabile, er der siden *Welcker* opstaaet en saa omfangsrig Literatur om Emnet, at en systematisk Gennemgang deraf vilde blive et Værk for sig. For at gøre Fremstillingen overskuelig har jeg derfor valgt at afgrænse Opgaven til at omfatte det, der direkte vedrører det foreliggende Arbejde, og som kan tjene til at belyse dets Fejlkilder og Resultater. Der medtages derfor kun de Dyreforsøg, der har særlig Betydning ved at berøre de forskellige almindelige Problemer ved Blodmængdebestemmelser. Ligeledes skal de forskellige Metoders Teknik kun beskrives meget kortfattet, idet der iøvrigt skal henvises til Originalarbejderne. Resultaterne, der er opnaaet med de forskellige Metoder, opføres i Tabelform (Pag. 34). (Paa Dansk foreligger der fra *C. E. Fleischer-Hansen* (1928) en kritisk Gennemgang af den samlede Literatur.)

Blodmængden angives paa den almindeligst anvendte Maade i cc pr. 100 g Legemsvægt (cc %): Det falder naturligt at angive Blod-, Plasma- og Serummængder i Rummaal, da dette

næsten udelukkende anvendes i de kliniske og serologiske Laboratorier. Angivelsen af Blodvolumen i Forhold til Legemsvægten har været anvendt af næsten alle Forfattere. *Dreyer & Ray* (1911) foreslog at opgive Blodvolumen som en Funktion af Legemets Overflade ved Hjælp af *Meeh's* Formel: $\text{Overfladen} = \text{Konstant} \times \text{Vægten}^{2/3}$. *Boycott* (1912) benægtede Berettigelsen af denne Angivelsesmetode, og den har siden ikke vundet større Udbredelse.

Det har været foreslaaet at anvende Legemshøjden til Sammenligning (*H. C. Gram*, 1926), men dette har heller ikke frembudt særlige Fordele og er kun benyttet rent undtagelsesvis. En Del Forfattere angiver Blodmængden som Gram pr. 100 Gram Legemsvægt. Dette var navnlig almindeligt i den ældre Literatur, men benyttes endnu af og til. For Sammenligningens Skyld er Resultaterne af disse Arbejder omregnet til Rumenheder, idet Blodets Vægtfylde er sat til 1.05. Den Fejl, der begaas herved, er uden Betydning her, hvor der kun kan blive Tale om ret grove Sammenligninger.

De Metoder, der hidtil har været anvendt til Bestemmelse af Blodmængden, kan inddeles paa følgende Maade:

A. Metoder til direkte Blodmængdebestemmelse.

- 1) Udblødningsmetoden.
- 2) *Lehmann & Weber's* Metode (Gennemskylning af Karsystemet, Tørstofbestemmelse).
- 3) *Welcker's* Metode (Gennemskylning af Karsystemet, Hæmoglobinbestemmelse).

B. Metoder til indirekte Blodmængdebestemmelse.

- I) Aareladningsmetoden.
- II) Inhalationsmetoder.
- III) Injektionsmetoder.
 - a) Fortyndingsmetoder.
 - b) Injektion af Stoffer, hvis Koncentration i Blodet maales.
 - 1) Transfusion af Blod.
 - 2) Sukkerarter og Akaciegummi.
 - 3) Antistofholdigt Serum.

- 4) Kolloidale Farvestoffer: Hæmoglobin.
 Vitalrødt og Brilliant-
 vitalrødt.
 Kongorødt.
 Trypanrødt og -blaat.

A. Metoder til direkte Blodmængdebestemmelse.

1) Udblødningsmetoden.

Bestemmelser ved simpel Aareladning og Vejning af Blodet er anvendt af en Del Forskere indtil Midten af det 19. Aarhundrede, men Resultaterne har kun historisk Interesse. En Oversigt herover er givet af *Fleischer-Hansen* (1928).

2) *Lehmann & Weber's Metode.*

Lehmann & Weber (1850) bestemte Blodmængden hos to decapiterede Forbrydere. Ved Vejning før og efter Henrettelsen bestemtes Blodtabet, og ved Gennemskylning af Karsystemet og Maaling af Tørstofindholdet i Skyllevædsken samt i en ufortyndet Blodprøve beregnedes den Blodmængde, der resterede i Legemet. Der fandtes 12,5 % af Vægten. Resultatet er ikke paalideligt, idet Vægttabet foruden af Blødningen er foraarsaget af Tab af Lymfe, evt. Ventrikelindhold, Spinalvædske og evt. Afgang af Ekskreter. Skyllevædskens Tørstofindhold er for stort paa Grund af Udtræden af Stoffer fra Vævene til den hypotoniske Vædske (Vand).

Til Trods for Metodens Upaalidelighed har *Lehmann & Weber* dog Æren af at have gjort det første Forsøg paa en direkte Blodmængdebestemmelse med Udskylning af Karsystemet.

3) *Welcker's Metode.*

Welcker offentliggjorde 1854 og 1858 sin Metode, der er den første, der giver paalidelige Oplysninger om Blodmængdens Størrelse. Princippet er at foretage Totalaareladning, gennemskylle Karsystemet med Vand og endelig ekstrahere Vævene, efter at de er sønderdelt. Hæmoglobinindholdet i Skille- og Ekstraktionsvædske maales ved kolorimetrisk Sammenligning med en Standard, der er fremstillet af en ufortyndet Blodprøve. Paa denne Maade kan den samlede Blodmængde let beregnes.

Metoden kræver Forsøgsindividets Liv, men er dog anvendt 3 Gange paa voksne Mennesker, nemlig een Gang af *Welcker* paa en Selvmorder og to Gange af *Bischoff* paa halshuggede Forbrydere.

Welcker fandt hos Selvmorderen 7,05 cc %. Blandt andet paa Grund af Forraadnelse af Skyllévædsken mislykkedes Forsøget delvis, men *Welcker* mener dog at kunne fastslaa Ydergrænserne til ca. 6,5—7,7 cc %. Resultatet er dog tvivlsomt, da *Welcker* maatte anvende sit eget Blod som Standardprøve.

Bischoff (1856 og -58) benyttede *Welcker's* Metode paa 2 halshuggede Forbrydere. Blodtabet maalt ved Vejning før og efter Henrettelsen, hvorpaa der foretoges Udskylning af Karsystemet og Findeling af Vævene med paafølgende Ekstraktion. *Bischoff* fandt i første Tilfælde et Blodtab paa 3761 g + 1014 retineret Blod, Legemsvægt 63 kg, altsaa ca. 7,2 cc %. Den henrettede led af let Scorbut. I det andet Tilfælde var Blodtabet 3510 g + 1348 g retineret Blod, Legemsvægt 68 kg, altsaa ca. 6,8 cc %.

Bischoff bemærker, at der ikke var Afgang af Ekskreter under Henrettelsen, men Blodtabet kan dog være ansat noget for højt paa Grund af Tab af Ventrikelindhold, Lymfe etc. Dette Tab er dog sandsynligvis ikke af større Betydning, ligesom den Fejl, der fremkommer ved Fortynding af Blodet paa Grund af Blødningen, heller ikke er særlig stor, da Blodudstrømningen er sket meget hurtigt.

Selv om *Bischoff's* Resultater saaledes ikke kan gøre Krav paa nogen større Nøjagtighed, giver de dog et Fingerpeg om Blodvolumens Størrelse.

Welcker anvendte iøvrigt sin Metode paa Dyr og fandt hos Hunde en Blodmængde, der gennemsnitlig svarede til $\frac{1}{13}$ af Legemsvægten.

Welcker's Metode er senere anvendt af adskillige Forfattere paa Dyr, men Resultaterne skal ikke omtales nærmere her, idet der henvises til Originalarbejderne:

Heidenhain (1857), *Panum* (1864), *Gscheidlen* (1869, skelner mellem Muskelfarvestof og Blodfarvestof), *Ranke* (1871, finder, at unge, smaa Dyr har forholdsvis store Blodmængder), *Malassez* (1874), *F. Müller* (1901), *Douglas* (1905), *Boycott & Douglas* (1909, Kuliltemetode + *Welcker's* Metode), *Plesch* (1909), *Boycott* (1910), *Ratner* (1914, v. *Behring's* Metode +

Welcker's Metode), *Bolton* (1915), *Scott* (1915), *Harris* (1920, Vitalrødt Metode + Welcker's Metode), *Smith, Arnold & Whipple* (1921, Brilliant-vitalrødt + Kulite + Welcker's Metode) og *Boycott & Oakley* (1934, Blodmængdebestemmelse i Tilslutning til Blodtransfusion).

Dreyer & Ray (1911 og 1912) modificerede Welcker's Metode, idet de infunderede Lockes Vædske samtidig med Aareladning, saaledes at Dyret holdtes i Live, indtil der kun resterede 2—4 % af Hæmoglobinmængden. Vævekstraktionen fandtes overflodig ved Kontrolundersøgelser og blev udeladt. *Dreyer & Ray* anvendte desuden en Aareladningsmetode, hvor Fortyndingen af Blodet efter Aareladningen anvendtes til Beregningen. De opstillede en Hypotese om, at Blodmængden er proportional med Legemets Overflade (anvendte *Meeh's* Formel), og dette demonstreredes med Forsøgsresultaterne. Paa Grund af meget faa Dyr i de smaa Vægtklasser var Demonstrationen dog ikke helt overbevisende, hvilket *Boycott* (1912) paaviste og illustrerede med Blodvolumenbestemmelser paa 52 Kaniner i alle Vægtklasser. Man har ikke siden anvendt *Meeh's* Formel almindeligt i Forbindelse med Blodvolumen. *Dreyer & Ray's* Modifikation af Welcker's Metode har været anvendt ved de Arbejder, der er fremkommet siden 1912. De Tal, der er opnaaet, er for Kaniner ca. 5 cc %, for Hunde 7—8 cc %.

Den vigtigste Fejlkilde ved Welcker's Metode beror paa, at der medtages andre Farvestoffer end Blodhæmoglobinet. Det drejer sig navnlig om Muskel- og Knoglehæmoglobin, idet Galdefarvestof og Pigment er omhyggeligt undgaaet af de fleste Forfattere. Den nævnte Fejl er dog ubetydelig ved *Dreyer & Ray's* Metode.

Smith, Arnold & Whipple (1921) gjorde opmærksom paa en anden Fejl, nemlig den varierende Fordeling af de røde Blodlegemer i de forskellige Kargebeter. Dersom denne Uregelmæssighed er af Betydning, kan man ikke slutte fra Standardblodets Hæmoglobinhindhold til den gennemsnitlige Værdi for hele Legemet. Fejlen oversteg dog efter Forfatterens Undersøgelser næppe 5 % og naaede maaske ikke engang denne Storrelse (se Pag. 40).

Den vigtigste Indvending mod Welcker's Metode er, at den kræver Forsogsindividets Liv; den tillader ikke gentagne Bestemmelser og er uanvendelig paa Mennesker.

B. Metoder til indirekte Blodmængdebestemmelse.

I) Aareladningsmetoden.

Blodmængdebestemmelse ved Hjælp af Aareladning er med godt Resultat kun udført af *Dreyer & Ray* (1911) paa Kaniner.

Metoden forudsætter, at det totale Blodvolumen, naar Fortyndingen af Blodet efter Aareladningen har naaet sit Maksimum, er det samme som før Forsøget. Resultaterne stemte godt overens med *Welcker's* Metode.

Metoden har ikke vundet større Udbredelse og har næppe større Interesse for Anvendelse paa Mennesker.

II) *Inhalationsmetoder (Kuliltemetoder).*

Blodmængdebestemmelse ved Hjælp af Inhalation af Kulilte er første Gang bragt i Anvendelse af *Gréhan & Quinquaud* (1882), der bestemte Blodets Iltkapacitet før og efter CO-Inhalation. Forsøgene udførtes paa Hunde, og Blodmængden fandtes at være $\frac{1}{11} - \frac{1}{13.8}$ af Legemsvægten. Metoden krævede ret store Blodprøver og en kompliceret Teknik, og CO-Metoden blev ikke yderligere anvendt, før *Haldane & Lorraine Smith* (1899) fremkom med deres Metode, der beroede paa en Bestemmelse af Blodets procentvise Iltkapacitet ved Hjælp af *Haldanes* Ferrocyanidmetode (1899) og den totale Iltkapacitet, der maalttes ved Inhalation af en kendt Mængde CO samt Bestemmelse af Hæmoglobinet Kuliltemætning (*Haldane* 1897). (Ang. Teknik og Beregningsmaade henvises til Originalarbejderne.)

Haldane & Lorraine Smith tog en Prøve af Kapillærblod 2 -3 Min. efter Inhalationens Begyndelse og yderligere en Prøve til Kontrol 2—3 Min. senere. Der fandtes god Overensstemmelse mellem de 2 Prøver. Fejlen paa Maalingen af Blodmængden blev anslaaet til ca. 5 %, idet der dog herved kun blev taget Hensyn til Fejl ved selve Analyserne.

Haldane & Lorraine Smith's Metode anvendtes af *Ørum* (1906 og 1908), Resultaterne er opført i Tabel I. (Pag. 34).

Douglas (1910) anvendte en større Luftbeholder til Inhalationen og en længere Forsøgstid (10—15 Min.) for at opnaa en tilstrækkelig god Blanding af Kulilten med hele Blodmængden og fik herved højere Værdier. *Haldane* (1922) foretog Undersøgelser sammen med *Douglas* med dennes Teknik og *erkendte herefter, at dennes større Værdier sandsynligvis var rigtigst og anslog Blodmængden hos normale Mænd* til 6,5—7,0 cc %.

Douglas, Haldane, Henderson & Schneider (1913) bestemte Blodmængden med Serieundersøgelser paa dem selv, dels i Lavland, dels i Højland under en Ekspedition i Colorado. I Lav-

landet fandtes gennemsnitlig: 6,0, 6,1, 7,2, og 7,9 cc %. (Disse Resultater er uddraget af Forsøgsprotokollerne, Vægtene er omregnet til Kilogram, idet 1 lb = 0,454 kg.)

Zuntz & Plesch (1908) anvendte en Forbrændingsanalyse til Maaling af Blodets CO-Indhold. Kulilten blev tilført i Løbet af 3 Min., og der respireredes derpaa yderligere 3—4 Min. i Beholderen, før Blodprøven blev taget. *Plesch* (1909) offentliggjorde en Del Blodmængdebestemmelser paa Forsøgspersoner, dels sunde, dels lidende af Sygdomme som ren mobile, bronchitis, tonsillitis etc., som vanskeligt kan tænkes at have Indflydelse paa Blodmængden.

Salvesen (1919) anvendte i det væsentlige samme Metode, men lod dog Forsøgspersonen respirere 10—15 Min i Beholderen, efter at Kulilten var tilført. Kulilteindholdet i Blodet bestemtes efter v. Slyke & Salvesen's Metode (1919).

Barcroft (1923) anvendte CO-Metoden til Selvforsøg.

Smith, Belt, Arnold & Carrier (1925) anvendte samme Metode som *Salvesen*. Der udførtes flerdobbelte Bestemmelser af Blodmængden og tillige anvendtes Vitalrødt-Metoden, hvormed der fandtes højere Tal (se Pag. 40—41).

Brednow (1930) meddelte Undersøgelser paa 4 normale Mennesker, Forsøgstiden var 15—20 Min.

Waterfield (1931) undersøgte 8 Forsøgspersoner med en Forsøgstid paa 20 Min. Han fandt ved Stillingsforandring fra liggende til staaende Stilling og Bibeholdelse af denne i 40 Min. en Nedgang i Blodmængden paa ca. 15 %, hvilket foraarsagedes af Vædskeudtræden til Vævene i Underkstremiterne (se Pag. 77).

Frank, Auerbach & Stanner (1932) udførte samtidig Blodmængdebestemmelse med Kuliltemetode og Kongorødt. Bestemmelserne med Farvestof laa ca. 21 % højere end CO-Metodens Resultater.

Ved at betragte de foreliggende Resultater, som er opført i Tabel I (Pag. 34), ser man en ret betydelig Variation af de gennemsnitlige Værdier. *Haldane & Lorraine Smith's* Resultater ligger ligesom *Ørum's* og *Zuntz & Plesch's* en Del under alle de efterfølgende Forskeres, og en naturlig Forklaring herpaa er den anvendte Teknik (den korte Forsøgstid), hvilket *Haldane* senere (1922) indrømmer som ovenfor nævnt. Fælles for alle de senere

Undersøgelser er, at Middeltallene for de forskellige Undersøgelsesrækker holder sig mellem 6,0 og 7,6 cc %. Dersom man holder sig til de Forfattere, der har anvendt en forholdsvis lang Forsøgstid, d. v. s. de Arbejder, der er fremkommet efter 1910, finder man, at Bestemmelserne paa de forskellige Individer, der ofte er undersøgt gentagne Gange, svinger mellem 3,8—8,2 cc %, altsaa betydelige Variationer, der kan tilskrives enten Maalefejl eller individuelle Forskelligheder. En sikker Konklusion kan derfor ikke drages af Enkeltmaalingerne, og man maa holde sig til Middeltallene: 6,0—7,6 cc %.

De Resultater, der er opnaaet med Kuliltemetoden, ligger oftest n o g e t lavere end de af mig fundne Værdier, men er af samme Størrelsesorden.

Kuliltemetoden har de Fordele, at den er uskadelig, kan gentages uden Gener og kun kræver smaa Blodmængder. Den kan udføres ved Analyser, der efter Beskrivelsen maa anses for at være paalidelige og ret nøjagtige (*Haldane & Lorraine Smith*: 5 %). Analysen er imidlertid ret kompliceret og kræver utvivlsomt en meget rutineret Undersøger for at give gode Resultater.

Ved CO-Metoden bestemmes den samlede Hæmoglobinnængde under Forudsætning af, at den tagne Blodprøves Sammensætning kan anvendes som Middelværdi for hele Blodmængdens. Berettigelsen heraf skal diskuteres senere.

Alle Undersøgelserne er gjort uden Anvendelse af Legemsbevægelser, der kunde tjene til at fremme Luftartens Blanding med hele Blodmængden. Dette er utvivlsomt en ret vigtig Fejlkilde, idet der under Hvile kan stagnere en ret betydelig Blodmængde i Underekstremiteternes Vener (*Lindhard* 1926). Denne Fejlkilde vil foraarsage, at de fundne Værdier er for lave, hvilket *Haldane & Lorraine Smith* ikke var opmærksomme paa, da de 1899 udtalte: »It seems evident..... that the results cannot be too low.« Herved tænkes der væsentligst paa en anden Fejlkilde, nemlig Kuliltens Diffusion til Vævene og til Muskelhæmoglobinet, da disse Fænomener vil gøre Resultaterne for store. Efter Undersøgelse med CO-Metode + Welcker-Metode af *Douglas* (1905), *Boycott & Douglas* (1909) og *Smith, Arnold & Whipple* (1921) synes denne sidstnævnte Fejlkilde imidlertid ikke at have større praktisk Betydning.

III) Injektionsmetoder.

a) *Fortyndingsmetoder.* *G. Valentin* meddelte (1845 og 1866) Resultater af Blodmængdebestemmelser paa Dyr ved Hjælp af Injektion af Vand intravenøst og Maaling af Tørstofindhold i Blodet før og efter Injektionen. Paa Grund af Diffusion fra Blodbanen til Vævene er Resultaterne (ca. 20 % af Legemsvægten) værdiløse, men *Valentin's* Forsøg har dog faaet Betydning ved at indføre Injektionsprincippet ved Blodmængdebestemmelse. Der er senere udført en Del Arbejder efter lignende Metoder, idet Fortyndingen af Blodets Hæmoglobin-, Protein- og Natriumkloridindhold er benyttet. Da alle disse Resultater maa betegnes som upaalidelige, skal de ikke nærmere omtales her. (En Fortegnelse over de paagældende Arbejder findes hos *Fleischer-Hansen* (1928, Pag. 58—60.))

b) Injektion af Stoffer, hvis Koncentration i Blodet maales.

1. Transfusionsmetoder.

Disse blev første Gang omtalt af *Malassez* (1874 og 1875). Princippet er at overføre Blod til det Individ, hvis Blodmængde søges bestemt og derpaa maale Stigningen af Erythrocytantallet efter Transfusionen. *Malassez* fik dog ingen brugbare Resultater hverken ved at transfundere artsfremmede eller artsegne Blodlegemer.

Quincke (1877) undersøgte Anæmipatienter med Transfusionsmetoden og fandt 4,4—4,9 cc %.

Denny (1921) foretog lignende Undersøgelser og fandt gennemsnitlig 6,6 cc %.

Todd & White (1912) gjorde Forsøg paa Tyre med Transfusion og undersøgte Blodlegemerne med et isohæmolytisk Serum, hvormed man kunde skelne Donorens og Recipientens Blodlegemer fra hinanden. Der fandtes paa 3 Tyre 5,0—5,6 cc %.

Der foreligger ikke Bestemmelser paa normale Mennesker med Transfusionsmetoden, og den er næppe praktisk anvendelig eller særlig paalidelig.

2. Metoder med Sukkerarter og Akaciegummi.

Deycke-Pasha (1907) forsøgte at bestemme Blodmængden ved at maale Koncentrationen af Glukose i Blodet før og efter Injektion af en Glukoseopløsning.

Abderhalden & Schmid (1910) anvendte Dekstrin, hvis Koncentration i Blodet maalttes ved Hjælp af Drejningsevnen. Det viste sig dog, at Dekstrin, ligesom Glukose, forsvandt saa hurtigt fra Blodbanen, at Resultaterne blev værdiløse.

Meek & Gasser (1918) anvendte Akaciegummi. Dette paa-vises i Blodet ved Hjælp af en Analyse, der er givet af *Krober*, og som efter Beskrivelsen er ret besværlig. Der blev fundet et Tab af Gummi paa Grund af Binding til Blodets Bestanddele, saaledes at der maatte korrigeres herfor ved Blodmængdebestem-melsen. Udskillelsen fra Blodet var langsom, idet der ikke kunde paa-vises noget tydeligt Svind de første 12 Min. Der gjordes kun Dyreforsøg, og der blev paa Hunde fundet 9,7 cc %, hos Ka-niner 5,44 cc %. Metoden kan ikke anbefales, da den er ret be-sværlig og den anvendte Korrektion næppe fuldstændig paalidelig.

MacQuarrie & Davis (1920) anvendte ligeledes Akaciegum-mi, men bestemte dets Koncentration i Blodet efter Injektionen ved Hjælp af Pullfrich's Refractometer. Der fremstillede Serum af Blodproven, Serumproteinerne udfældedes med Eddikesyre, og den proteinfrie Vædske anvendtes til refractometrisk Maaling. Der fandtes paa Hunde 9,8 cc %, paa Kaniner 6,5 cc %. - Maalingen af en enkelt Prøve tog ca. 2 Timer.

Beltz & Kaufmann (1925) anvendte ogsaa Akaciegummi og bestemte Lysbrydningen i Plasma før og efter Injektionen. Me-toden blev forsøgt paa Mennesker, men der kom saa alvorlige Tilfælde efter Injektionen, at Forsøgene straks maatte opgives.

Resultaterne af de foreliggende Forsøg paa at anvende Suk-kerarter og Akaciegummi til Blodmængdebestemmelse er, at Suk-kerarter er uanvendelige, og at Akaciegummi er uanvendeligt paa Mennesker, men kan benyttes til Dyreforsøg, hvor det dog kræver ret besværlige Maalinger og sandsynligvis giver usikre Resultater paa Grund af Binding til Blodets Bestanddele.

3. Metoder med antistofholdigt Serum.

Anvendelsen af serologiske Metoder til Blodmængdebestem-melse er først foreslaaet af *Ehrlich* (1898), der anbefalede Te-tanusantitoxin. Tanken blev optaget af *v. Behring* (1899), der derefter udarbejdede sin Metode og forelagde Resultaterne 1912. Samtidig med en Beskrivelse af Teknikaen ved Blodmængdebe-

stemmelse meddelte *v. Behring* Resultaterne af Blodmængdebestemmelser udført med *v. Behring's* Metode af *Matthes* paa 24 Mennesker, hvoraf dog kun 7—9 kan betragtes som normale.

v. Behring's Metode bestaar i at injicere en kendt Mængde Tetanusantitoksin, ca. 2 cc Hesteserum, intravenøst, tage en Blodprøve ved Venepunktur 15—20 Min. senere og maale Blodprøvens Antitoksintiter. Denne Maaling foretages med *v. Behring's* Metode, der gaar ud paa at finde den Mængde oksalatstabiliseret Blod, der blandet med en bestemt Toksinmængde, Testdosis, og indsprøjet subkutant paa Mus forårsager Forsøgsdyrets Død under typiske Tetanussymptomer 4—5 Dage efter Indsprøjtningen. Testdosis er den Mængde Tetanustoksin, der blandet med $\frac{1}{1000}$ Antitoksinenhed og indsprøjet paa Mus dræber disse paa den nævnte Maade. Den Mængde af Toksin-Antitoksinblandingen, der indsprøjtes, beregnes efter Musens Vægt, og paa denne Maade angav *v. Behring* at faa nøjagtige Resultater. Der foreligger dog ikke nogen Fejlregning, og da der til hvert Forsøg kun anvendtes faa Mus, vil Forskelligheder i Musenes Toksinfølsomhed kunne give en ukontrollabel Fejl paa samme Maade, som det ses ved Difteriantitoksinmaalinger paa Marsvin efter *Ehrlich's* Metode. Nøjagtige Resultater faas kun ved Anvendelse af et meget stort Antal Dyr til hver Maaling.

v. Behring beskæftigede sig med Antitoksinets Forsvinden fra Blodbanen og meddelte et Forsøg paa en Kanin, hvor Antitoksintiteren i Blodet maalt med nogle Minutters Mellemrum i Tiden lige efter en intravenøs Seruminjektion. Der fandtes uforandret Antitoksintiter i 40 Minutter efter Injektionen, derefter et lille Fald. (Se iøvrigt Pag. 76.) *v. Behring* beskæftigede sig med Resultaterne af de Forsøg, som *Ransom* (1900) anstillede paa *v. Behring's* Institut. *Ransom* fandt hos Hunde Antitoksin i Lymfen fra ductus thoracicus 15 Minutter efter intravenøs Seruminjektion. *v. Behring* bedømte Resultaterne kvantitativt og fandt, at den udskilte Mængde var en betydningsløs Brøkdel af den injicerede Mængde, og endvidere, at Antitoksinværdierne i Ductuslymfen gav et særlig ugunstigt Billede, idet Antitoksinet væsentlig gik over i Leverlymfen. *v. Behring**) skriver: »Fasse ich alles zusammen, was nach meinen Erfahrungen von der gesamten

*) E. v. Behring: »Meine Blutuntersuchungen«, Beiträge zur experiment. Therapie H. 12. 1912. Pag. 6.

Antitoxinmenge bis zu 15 Minuten nach der Injektion aus der Blutbahn austreten kann, so wird der 200. Teil kaum erreicht werden.«

Naar Antitoksinkoncentrationen i Oksalatblodet kendes, kan den totale Blodmængde let beregnes ved Hjælp af det injicerede Antal AE.

v. Behring undersøgte ikke Antitoksinets Blanding med Blodet hos Mennesker. Paa Kaniner fandtes en noget lavere Titer i Blod fra højre Hjertehalvdel end fra de store Kar, hvilket forklaredes ved Tilstrømningen af Ductuslymfe. Denne Forklaring er dog næppe holdbar, da Titeren var ens i Arterie- og Veneblod.

v. Behring's Metode er som nævnt anvendt af *Matthes*, Resultaterne anføres i Tabel I.

Endvidere har *Fries* (1911) anvendt Metoden paa normale Kvinder og *Kaemmerer & Waldmann* (1913) paa ialt 49 Mennesker, hvoraf dog kun 6 var normale eller lidende af lette Sygdomstilfælde, der ikke kan antages at have Indflydelse paa Blodmængden (Neurastheni, Prolapsus ani etc.). *Kaemmerer & Waldmann* paaviste in vitro, at der ikke bindes paaviselige Mængder Tetanusantitoksin til Blodlegemerne.

Ratner (1914) maalte Blodmængden paa 9 Kaniner, først efter *v. Behring's* Metode, derefter med *Welcker's* og fandt ingen systematiske Afvigelser mellem de 2 Metoder.

Schürer (1911) maalte Blodmængden paa Kaniner ved Hjælp af Injektion af præcipitinholdigt Serum. Der blev taget Blodprøve 2—8 Minutter efter Injektionen, og Præcipitinindholdet maalt med en »Ring-Test«. Der fandtes som Middeltal 5,66 cc %.

Culbertson (1933) anvendte ligeledes et præcipitinholdigt Serum til Blodmængdebestemmelsen paa Kaniner og har udarbejdet en »neutralization method« (1932) til Maaling af Præcipitintiteren. Denne Metode angives at være betydeligt nøjagtigere end en simpel Maaling med Udfældning, som f. Eks. Ring-Testen.

Efter egne Erfaringer med Maaling af Præcipitiner med Ring-Test (*Erin Madsen* (1934)) giver denne ikke saa nøjagtige Resultater, at den er anvendelig til saadanne Formaal som Blodmængdebestemmelse.

Saa vel *Schürer* som *Culbertson* angav, at deres Metoder var uegnede til Mennesker.

I denne Forbindelse skal omtales nogle Forsøg af *Th. Madsen* (1923), der hos Difteripatienter, behandlet med Difteriserum intravenøst, undersøgte Antitoksinindholdet i Blodet ca. 5 Minutter efter Injektionen. Dosis varierede fra 4000—34 000 AE. De fundne Tal laa ca. 40 % under de Værdier, der kunde beregnes ved Hjælp af Patienternes Vægt, idet Blodmængden blev anslaaet til $\frac{1}{13}$ af Legemsvægten, Mændenes Cellevolumen til 48 % og Kvindernes til 40 %. Det tilsyneladende betydelige Antitoksintab (40 % af den injicerede Mængde) skyldes imidlertid sikkert forskellige Fejlkilder: det terapeutiske Serums Titer (og hermed det injicerede Antal Antitoksinenheder) har ikke været *nøjagtigt* kendt, eventuelle Vanskeligheder, og dermed følgende Spild, ved de intravenøse Injektioner, Variationer af Blodmængde og Cellevolumen fra de antagne Standardværdier og endelig den mindre Nøjagtighed ved Antitoksinmaalingerne i Blodprøverne med den daværende Teknik (*Ehrlich's* Marsvinemetode, faa Forsøgsdyr til hver Maaling). Navnlig Spildet ved Injektionerne, der er foretaget af de vagthavende Læger paa Sygestuerne, er utvivlsomt af afgørende Betydning.

Af serologiske Metoder, der er praktisk anvendelige paa Mennesker, foreligger saaledes kun den af *v. Behring* angivne. Med Hensyn til Uskadelighed er Metoden tilfredsstillende. Antitoksinets Udskillelse fra Blodbanen er tilstrækkelig langsom til, at Stoffet er egnet til Formaalet. *v. Behring* udforte ikke gentagne Bestemmelser og gik ud fra, at Mennesker normalt ikke indeholder Tetanusantitoksin i Blodet. Denne Antagelse er efter *v. Behring's* Erfaringer berettiget. *v. Behring's* Forsøgstid er 15—20 Minutter, og det er muligt, at der i denne Tid kan ske en ringe Udskillelse af Antitoksin fra Blodbanen hos enkelte Inddivider. Der er ikke anvendt Blandingsbevægelser, men paa Grund af den lange Forsøgstid spiller dette næppe nogen større Rolle.

Den væsentlige Indvending mod *v. Behring's* Metode er den tvivlsomme Nøjagtighed af Antitoksinmaalingen med den angivne Teknik, hvilket er nærmere omtalt ovenfor.

De Resultater, der er meddelt af v. Behring og Fries, er af samme Størrelsesorden som de af mig opnaaede, der dog ligger noget lavere.

4. Farvestofmetoder.

A. Hæmoglobin.

Det første Farvestof, der anvendtes til Blodmængdebestemmelse, var Hæmoglobin, der benyttedes af *Barratt & Yorke* (1909). *Lee & Whipple* (1921) og *Franke & Benedict* (1922)

anvendte Hæmoglobinmetoden paa Hunde og fandt lignende Resultater som med Vitalrødt.

Fleischer-Hansen (1928) fandt, at Hæmoglobin var uanvendeligt hos Mennesker, og Metoden skal derfor ikke nærmere omtales.

B. *Vitalrødt*.

Farvestofmetoderne opnaaede først praktisk og almindelig Anvendelse, efter at *Keith, Rowntree & Geraghty* (1915) foreslog at anvende det kolloidale Farvestof Vitalrødt. Der injiceredes 3 mg Vitalrødt intravenøst pr. kg Legemsvægt, derefter blev der taget Blodprøve 3—6 Minutter efter Injektionen, Blodet stabiliseredes med tørt Oksalat, Prøvens Cellevolumen maalt med Hæmatocrit og Farvestofkoncentrationen i Plasma kolorimetrisk.

I 9 % af Tilfældene kom der Kuldegysninger efter Injektionen og i ca. 5 % Feber. De fleste Bivirkninger optraadte hos Anæmikere. For at faa en paalidelig Bestemmelse maatte Hæmolyse udelukkes. Lipæmi maatte ligeledes undgaas. Fra 3—6 Minutter efter Injektionen fandtes der ofte et Fald i Farvestofkoncentrationen i Blodet paa ca. 3 %. I eet Tilfælde blev der taget Blodprøve hvert andet Minut, og der fandtes fra 4.—12. Minut et Fald paa 7 %.

Forfatterne fandt, at Anvendelsen af Stase ved Blodtagningen ikke gav nævneværdige Fejl og paaviste endvidere, at Vitalrødt ikke bindes til Erythrocyterne. Resultaterne er anført i Tabel I.

Bock (1921) anvendte en lignende Metode med en Forsøgstid paa 4 Minutter.

Smith, Belt, Arnold & Carrier (1925) udførte Blodmængdebestemmelser saavel med Kulilte som Vitalrødt paa 6 Mennesker og fandt væsentligt højere Værdier med den sidstnævnte Metode. Dette søgtes forklaret ved det varierende Erythrocytindhold i de forskellige Kargebeter. Da denne Fejlkilde næppe er af væsentlig Betydning (se Pag. 36), og da Resultaterne med Kuliltemetoden var ca. 26 % lavere end Farvestofresultaterne, synes den givne Forklaring uholdbar. Forskellighederne maa snarere tilskrives Udskillelse af Vitalrødt fra Blodet og maaske en mangelfuld Blanding af Farvestoffet med Blodmængden.

H. C. Gram (1926) anvendte Vitalrødttmetoden paa den beskrevne Maade.

Lindhard (1926) arbejdede ligeledes med Vitalrødt efter den

beskrevne Teknik. *Lindhard* paaviste, at i siddende Stilling blandes Blodet i Underekstremiteternes Vener kun daarligt med den øvrige Blodmængde, og det stagnerede Blod i Benene betyder derfor en væsentlig Fejl ved Blodmængdebestemmelsen. *Lindhard* lod derfor Forsøgspersonerne gaa roligt omkring efter Injektionen, samtidig med at Armene jævnlig løftedes og sænkedes. Ved Hjælp af disse Blandingsbevægelser opnaaedes en ensartet Fordeling af Farvestoffet.

Ved et Forsøg fandt *Lindhard* følgende Værdier: Blodmængdebestemmelse hos en Forsøgsperson siddende med Benene vandret, Blodprøve i vena cubiti: 4700 cc, i vena saphena 7250 cc. Hos samme Forsøgsperson efter de nævnte Blandingsbevægelser: vena cubiti 2800 cc, vena saphena 2800 cc.

Dette Forsøg viste, at de anvendte Bevægelser gav en effektiv Blanding, men det er vanskeligt at forklare, at den Blodmængde, der fandtes med Blandingsbevægelser, kun udgjorde ca. 60 % af den, der fandtes uden Bevægelser, idet en stagnerende Blodmængde i Underekstremiteterne afgjort vil give for smaa Blodmængder, naar Blodprøven tages i en Armvene. Dersom den lave Farvestofkoncentration, der blev fundet i vena cubiti uden Blandingsbevægelser, skulde være foraarsaget af en mangelfuld Blanding i Truncus og Overekstremiteter, maatte man tænke sig, at en meget betydelig Mængde af det injicerede Farvestof stagnerede i paagældende Arms Vener, og da Injektionen blev foretaget i vena mediana cubiti, vil dette sige hovedsageligt i en enkelt Vene fra Albue til Skulderregion. Dette maa betegnes som meget usandsynligt og er i Modstrid med det, der foreligger fra forskellige Forfattere, der har anvendt Blodmængdebestemmelser paa hvilende Patienter og her fundet ensartet Koncentration af Farvestoffet i begge Arme (*Seyderhelm & Lampe* (1925), *Wollheim* (1928) og *Rowntree, Brown & Roth* (1929)), eller ogsaa konstant Koncentration i samme Arm gennem nogen Tid bortset fra det sædvanlig fundne, ret ringe Fald paa Grund af Udskillelsen (*Keith, Rowntree & Geraghty* (1915), *Griesbach* (1921), *Rowntree, Brown & Roth* (1929), *Seyderhelm & Lampe* (1925) og *Graff, d'Esopo & Tillmann* (1931)).

Medens *Lindhard's* Paavisning af Blandingsbevægelsernes Betydning er meget værdifuld og næppe kan betvivles, kan det ikke betragtes som fastslaet, at *Lindhard's* absolutte Værdier er rig-

tige, idet den netop omtalte Blodmængdebestemmelse med og uden Blandingsbevægelser tyder paa en ukendt Fejlkilde. Muligheden heraf viste sig atter i *Fleischer-Hansen's Arbejde* (1928). *Fleischer-Hansen* har udført en Del af sine Blodmængdebestemmelser i Samarbejde med *Lindhard* og med samme Teknik (af *Fleischer-Hansen's* Materiale paa 18 normale Mænd er Undersøgelserne paa de 11 gjort under Samarbejdet). Paa normale Mænd blev der fundet 4,0–5,9, gennemsnitlig 4,9 cc %. Ved Undersøgelser med samme Teknik paa 12 Kvinder fandt *Fleischer-Hansen* en Variation fra 4,8–16,5 cc %, og *han sluttede heraf, at Metoden ikke kunde anvendes paa Kvinder*, sandsynligvis paa Grund af en mangelfuld Blanding med Blodmængden til Trods for de anvendte Bevægelser.

Holbøll (1928) anvendte uden Vanskelighed *Lindhard's* Metode paa normale Mænd samt paa 10 normale Kvinder. Hos 3 af disse fandtes store Variationer ved Dobbelbestemmelser, hvilket *Holbøll* forklarede ved en mangelfuld Blanding og yderligere belyste ved Hjælp af samtidige Blodprøver fra begge Arme efter Farvestofinjektion paa 6 Kvinder. Herved fandtes daarlig Overensstemmelse i 2 Tilfælde, medens tilsvarende Prøver hos Mænd altid stemte godt overens.

Da det udfra en almindelig anatomisk Betragtning er vanskeligt at tænke sig en indgribende Forskel i Kredsløbet hos de 2 Køn, og da lignende Vanskeligheder ikke er fundet af andre Undersøgere, maa man indtil videre regne med Muligheden af, at en upaaagtet Fejlkilde har gjort sig gældende ved Blodmængdebestemmelserne under de nævnte Forsøg. Resultaterne er væsentlig lavere, end hvad der ellers er fundet med Farvestofmetoder, serologiske Metoder og Kulitemetoder med tilstrækkelig lang Forsøgstid. Da alle disse Metoder er udført uden Blandingsbevægelser, er det ifølge det ovenfor anførte Ræsonnement vanskeligt at forstaa, at de giver højere Værdier; men det er tilsyneladende umuligt at paavise, hvor Fejlen ligger.

Thompson, Thompson & Dailey (1928) bestemte Plasmamængden med Brilliantvitalrødt paa Mennesker dels i liggende, dels i staaende Stilling. Forfatterne fandt, at i staaende Stilling steg Cellevolumen og Plasmaproteinkoncentrationen, medens Plasmamængden aftog, altsaa Tegn paa en Vædskeudtræden til Væ-

vene. Dette er senere bekræftet ved *Waterfield's* Undersøgelser (1931).

Thompson, Thompson & Dailey fandt endvidere — i Lighed med *Lindhard* — at Blandingen af Farvestoffet med Blodet var langsommere i staaende Stilling. Blodmængdebestemmelsen gav større Værdier i liggende Stilling end i staaende, sikkert paa Grund af mangelfuld Cirkulation i Underekstremiteterne. Dette er i Modstrid med *Lindhard's* Fund, men er som ovenfor beskrevet, hvad man maatte vente at finde.

Graff & Clarke (1931) diskuterede Kuliltemetoden kontra Farvestofmetoden. De tog Afstand fra Kuliltemetoden paa Grund af de Fejl, der foraarsages af Muskelhæmoglobinet, Erythrocyt-depoterne og lokale Forskelle i Cellevolumen, samt endelig de store Variationer i Metodens Resultater fra 2,5 cc % (*Ørum*) til 8,2 cc % (*Douglas*). *Graff & Clarke* indskrænkede sig derfor til at bestemme Plasmavolumen ved Hjælp af Brilliant-Vitalrødt, som maales spektrofotometrisk, hvorved Hæmolysens Indflydelse elimineredes.

Graff, d'Esopo & Tillmann (1931) undersøgte hos 3 Mænd og 2 Kvinder Farvestofkoncentrationen i Blodprøver, der blev taget med 2 Minutters Mellemlum i den Arm, hvori der ikke var givet Injektion. Der fandtes en konstant Stigning i Koncentrationen de første 2—3 Minutter, derpaa et ret stejlt Fald, og efter ca. 6 Minutter laa Værdierne paa en ret Linie, der faldt langsomt. Stigningen var foraarsaget ved Farvestoffets Blanding med den hurtigt cirkulerende Del af Blodet, det kortvarige, bratte Fald fremkom ved Blandingen med hele Blodmængden, og efter det 6. Minut begyndte den langsomme Udskillelse af Stoffet fra Blodbanen at være den eneste Aarsag til Variation i Koncentrationen.

De nævnte Fænomener kan dog ogsaa forklares paa andre Maader end den af Forfatterne angivne, f. Eks. kan det bratte Fald skyldes en Mætning af Kupffer-Cellerne med Farvestoffet eller en Overgang af dette til Lymfen. I flere Tilfælde var der kun taget enkelte Prøver de første Minutter, saaledes at de angivne Fund ikke synes solidt underbyggede.

Dyreforsøg.

Keith, Rowntree & Geraghty (1915) fandt ved Forsøg paa Hunde Spor af Farvestof i Lymfe fra ductus thoracicus 10 Minutter efter Injektionen. *Harris* (1920) fandt større Blodmængde med Farvestof end ved direkte Blod-

mængdebestemmelse (efter *Dreyer & Ray*). *Harris* forklarede dette ved Farvestoffets Udskillelse fra Blodbanen.

Hooper, Smith, Belt & Whipple (1920) og *P. H. Smith* (1920) fandt Vitalrødtmetoden anvendelig paa Hunde. *Smith, Arnold & Whipple* (1921) foretog yderligere Undersøgelser paa Hunde og mente herefter, at CO-Metoden kun giver Oplysninger om den samlede Hæmoglobinmængde og Farvestofmetoden kun om Plasmamængden, hvorfor begge Metoder bør anvendes samtidig. Ved Beregning af Cellevolumen ved Hjælp af Maaling af den totale Plasmamængde med Vitalrødt og den totale Hæmoglobinmængde med Kulilte- og Welcker-Metode fandtes 45,5 %, medens Hæmatocritværdien fra Veneblod var 50,7 %. Heraf sluttedes, at Fordelingen af Erythrocyterne er uregelmæssig. Den omtalte Forskel er dog saa ringe i Betragtning af begge Metodens Fejlkilder (der ved en Opsummering let vil kunne overstige den fundne Differens paa 5,2 %), at den nævnte Slutning ikke kan anses for bevist.

H. P. Smith (1925) anstillede en Række Forsøg over Farvestoffets Udskillelse fra Blodet hos Hunde. Der fandtes intet i Urinen kort Tid efter Injektionen, men en Del i Galden allerede efter faa Minutters Forløb. Endvidere fandtes en ret rigelig Farvestofmængde i Lymfen, navnlig fra Leveren. I Lymfen fra ductus thoracicus kunde Farvestoffet paavises i Løbet af 2—3 Minutter, og denne Overgang til Lymfen forklarer maaske de høje Værdier af Blodmængden, der er fundet med Farvestofmetoderne. Denne Udskillelse synes altsaa at betyde et væsentligt Tab af Farvestof inden for Forsøgstiden, medens Aflejringen i Kupffer-Cellerne i Leveren efter *Fleischer-Hansen's* Forsøg (1928) ikke er af større Betydning ved Anvendelse af vandig Vitalrødtopløsning, men derimod finder Sted i ret stor Udstrækning i Forsøgstiden, naar der injiceres Vitalrødt opløst i fysiologisk Saltvand. Der tiltrænges dog yderligere Forsøg paa dette Omraade.

Smith's Fund af Farvestof i Lymfen anerkendtes af *Rowntree, Brown & Roth* (1929), men disse mente efter deres Erfaringer, at den udskilte Mængde Farvestof er saa ringe, at den er af underordnet Betydning. Dette begrundedes ved, at der kun udskiltes 12 % af Farvestoffet i 1 Time, men da Udskilleleshastigheden angives forskelligt af de forskellige Forfattere, synes denne Begrundelse ikke tilstrækkelig berettiget.

Haynes (1932) undersøgte Lymfen fra ductus thoracicus paa Hunde efter intravenøs Injektion af Vitalrødt og fandt Spor af Farvestoffet allerede 1,5—3 Minutter efter Injektionen. Undersøgelserne bekræfter *H. P. Smith's* Fund (1925).

C. Kongorødt.

Harris (1920) indførte Anvendelsen af Kongorødt til Blodmængdebestemmelse paa Dyr og fandt, at det blev udskilt noget langsommere end Vitalrødt og altsaa var at foretrække.

Griesbach (1921) anvendte Kongorødt paa Mennesker og tog Blodprøve 4 Minutter efter den intravenøse Injektion. Blod-

proven defibrineredes, og Farvestofkoncentrationen maaltet kolorimetrisk i Serum under Anvendelsen af en vandig Standardopløsning. Hæmolyse udelukkedes spektroskopisk. *Griesbach* gjorde Forsøg over Udskillelsen ved gentagne Blodprover: Koncentrationen af Farven i Serum 4 Minutter efter Injektion = 100, 11 Minutter efter Injektionen = 100, 20 Minutter efter = 97, 30 Minutter efter = 95.5, altsaa et tilfredsstillende langsomt Svind fra Blodbanen. *Griesbach* meddelte ikke sine Resultater detaljeret, men angav at finde gennemsnitlig 6.7 cc $\%$. *Griesbach* anvendte Serum til Kolorimetrien. Dette giver muligvis Anledning til en Fejl, da Koncentrationen af Farvestoffet eventuelt kan ændres ved Koagulation. *Hooper, Smith, Belt & Whipple* (1920) paaviste saaledes, at ca. 7 % af tilsat Brilliant-Vitalrodt blev bundet til Koaglet. En Fejl i modsat Retning er ogsaa tænkelig, dersom Farvestoffer og Antitoksin forholder sig ensartet (se Pag. 57).

Griesbach's Metode er senere anvendt af *Koch & Jakobovits* (1922) og *Hertzfeld* (1922), der undersøgte Udskillelsesforholdene og fandt, at 19 % var forsvundet fra Blodbanen i Lobet af 12 Minutter, altsaa en langt hurtigere Udskillelse end *Griesbach's*. *Kuboth* (1923) anvendte oksalatstabiliseret Blod, altsaa Plasma. *Neubauer* (1923), *Mendelshausen* (1923), *Bohnen & Borrmann* (1925) anvendte alle *Griesbach's* Metode.

Reantree, Brown & Roth (1929) samlede Erfaringerne fra Farvestofbestemmelser med Vitalrodt og Kongorodt gennem 14 Aar i en Monografi. Deres Resultater var, at Kongorodt ikke blev bundet til Blodlegemeerne, og at der ikke skete nogen sikker Udskillelse i Lobet af de første 6 Minutter (undersøgt paa 20 Individer). De anerkendte ikke Antagelsen af, at den ulige Fordeling af Erythrocyter har Betydning. Ved samtidig Venepunktur i begge Arme, fandtes altid samme Farvekoncentration i Plasma uden Anvendelse af Blandingsbevægelser. De forsøgte at reproducere *Lindhard's* Forsøg, men Blodtagning fra Underekstremiteterne tog saa lang Tid, at Forsøget blev værdiløst, og af samme Grund forkastedes derfor *Lindhard's* Resultater. Hæmatocritbestemmelsen fandtes paalidelig, ligesom Anvendelsen af Oksalat ikke gav Anledning til nogen paaviselig Fortynding af Plasma. Konklusionen var, at Farvestofmetoden maatte anses for den paalideligste og bedre end Kuliltemetoden.

Heilmeyer (1929) anbefalede at anvende Fotometri i Stedet

for Kolorimetri, idet Absorptionsspektret af Kongorødt i Serum afviger væsentligt fra Spektret af en vandig Opløsning af Kongorødt.

Powers, Bonie & Howard (1930) anvendte Kongorødtmetoden paa Hunde og fandt 11,3 cc % som Middelværdi.

- D. Trypanrødt og Trypanblaat.

Trypanfarvestoffernes Anvendelse paa Dyr er indført af *Feringa & Grevelid* (1921). Der udførtes Dobbeltbestemmelser med godt Resultat paa Kaniner, hvorved fandtes 6,44 cc %. »Diarninreinblau« gav ganske lignende Resultater.

Seyderhelm & Lampe (1922) bestemte Blodmængden paa Mennesker med Trypanblaat. Ved Udskillelsesforsøg fandtes (idet Koncentrationen 3 Minutter efter Injektionen sættes = 100 : 6 Minutter efter Injektionen 98—100 %, 10—11 Minutter efter Injektionen 96,1—97,6 %. Der anvendtes iøvrigt Blodtagning 3 og 6 Minutter efter Injektionen, Blodet stabiliseredes med Ammoniumoksalat, og Farven maalt kolorimetrisk.

Seyderhelm & Lampe gik senere (1923) over til at anvende Trypanrødt, da Trypanblaat gav Farvning af Huden i de Doser, der var nødvendige for at give en sikker Maaling. Trypanrødt-udskillelsen fandtes at være den samme. -

1925 fremkom de samme Forfattere med en yderligere Meddelelse om fortsatte Undersøgelser med Trypanrødt. Der fandtes nu en lidt hurtigere Udskillelse af Farvestoffet end ved de første Forsøg: ca. 4 % i 6 Minutter og 8,7 % i 8 Minutter. Ved Venepunktur i begge Arme fandtes altid Overensstemmelse efter 3 Minutters Forløb uden Anvendelse af Blandingsbevægelser.

Meyer-Rüch & Lampe (1924) fandt Spor af Trypanrødt i Lymfen fra ductus thoracicus hos Hunde 8 Minutter efter Injektionen, altsaa en lidt langsommere Udskillelse end af Vitalrødt.

Hartwich & May (1926), *Rusznayak* (1927) og *Schieck* (1927) anvendte *Seyderhelm & Lampe's* Teknik.

Wollheim (1928, 1930 og 1931) udførte et betydeligt Antal Blodmængdebestemmelser paa sunde og syge. *Wollheim* valgte Trypanrødt, da det er uskadeligt og udskilles forholdsvis langsomt paa Grund af den høje Molekylvægt. *Wollheim* lod Forsøgspersonerne ligge ned og fandt Overensstemmelse mellem Blodprøver, der blev taget samtidigt i begge Arme hos 4 Individuer, og

ligeledes samme Koncentration i vena saphena. Med Individer i siddende Stilling med nedhængende Ben kunde der ofte paavises en Nedgang i Blodmængden paa 400—1800 cc paa Grund af stagnerende Blod. *Wollheim* foretrak efter sine Erfaringer at undlade Blandingsbevægelser.

Wollheim's normale Værdier var efter Erfaringer fra 20 Individer 7,5—8,5 cc %, Middeltal 7,64 cc %. Ved Bestemmelser før og efter moderate Legemsanstrengelser (Trappeløb) fandtes en Stigning af Blodmængdeværdien fra 8,9—10,4 cc %, 8,7—9,2 og 8,7—9,5 cc % hos normale eller Patienter lidende af Hysteri. Disse Værdier ligger alle over de angivne Normalværdier, hvilket *Wollheim* ikke gør opmærksom paa. Værdierne efter Anstrengelserne maa antages at være de rigtigste, da man i Almindelighed søger at bestemme saa stor en Del af den totale Blodmængde som muligt. Det er let forklarligt, at de fundne Værdier for Blodmængden stiger ved Anstrengelser, bl. a. paa Grund af en bedre Blanding af Farvestoffet med hele Blodmængden. Disse Forsøg staar i Modstrid med *Lindhard's* (1926), der fandt en mindre Blodmængde efter Blandingsbevægelser.

Brednow (1930) anvendte *Seyderhelm & Lampe's* Teknik og tillige Kuliltemetoden, dog ikke paa de samme Individer. *Brednow* undersøgte (1931) forskellige Medicaminas Indflydelse paa Blodmængden (Adrenalin, Pituitrin og Histamin).

Resumé.

Prover man at sammenfatte de Resultater af Blodmængdebestemmelser hos Mennesker, der foreligger i Literaturen, ses det straks, at der er store Divergenser mellem de forskellige Forfattere. Da Enkelbestemmelserne varierer meget betydeligt, er det praktisk at holde sig til de Middeltal, der angives i de enkelte Arbejder.

Haldane's Kuliltemetode gav ved de første Undersøgelser, hvor Forsøgstiden var kort, 4,6—5,3 cc %. Med en længere Forsøgstid— der blev anerkendt af *Haldane* (1922) — fandtes 6,0—7,6 cc %.

Af de serologiske Metoder maa v. *Behring's* (*Matthes*) og *Fries'* Resultater tillægges størst Betydning: 6,7—8,3 cc %.

Af de anvendte *Farvestoffer* angives Kongorødt og Trypanrødt at blive noget langsommere udskilt end Vitalrødt.

Blodmængdebestemmelser med Vitalrødt under Anvendelse af Blandingsbevægelser foreligger fra *Lindhard, Fleischer-Hansen* og *Holbøll*. Resultaterne var 4,9—5,2 cc %, men Metoden fandtes upaalidelig eller uanvendelig hos Kvinder (se Pag. 27). De øvrige Arbejder med *Vitalrødt* gav 8,2—9,4 cc %, *H. C. Gram's* Undersøgelser dog Resultater helt op til 10,2 cc %.

Trypanrødt og *-blaat* viser nogenlunde overensstemmende Resultater: 7,5—8,9 cc %.

Da alle de nævnte Tal er Middeltal, maa de fundne Variationer betegnes som meget store, og der tiltrænges derfor yderligere Undersøgelser over Emnet med en ændret Teknik for at søge at klare Spørgsmaalet.

En Række Forfattere, der har anvendt baade Farvestof- og Kuliltemetode, har konstant fundet mindre Værdier med den sidstnævnte. (*Smith, Arnold & Whipple* 1921, *Smith, Belt, Arnold & Carrier* 1925, *Brednow* 1930—31 og *Frank, Auerbach & Stanner* 1932).

Nøjagtigheden af de forskellige anvendte Analyser: Luftanalyser, serologiske og kolorimetriske Maalinger angives som Regel at være ret god, men kan dog muligvis give Anledning til betydelige Fejl, f. Eks. paa Grund af Hæmolyse, der ikke er observeret, Anvendelse af en uhensigtsmæssig Standardopløsning, Forskelligheder hos Forsøgsdyrene ved de serologiske Maalinger etc.

Det anvendte Stofs Blanding med Blodmængden opnaas sikrest ved Blandingsbevægelser, men de Undersøgelser, der er udført hermed, er ikke helt overbevisende, hvilket er diskuteret Pag. 27. En Række Forfattere har fundet god Blanding hos liggende Forsøgspersoner uden Bevægelser, men en stagnerende Blodmængde kan dog her ikke udelukkes med Sikkerhed.

Udskillelsen af de anvendte Farvestoffer i Forsøgstiden giver utvivlsomt Anledning til Fejl, navnlig da Udskillelsen efter en Del Undersøgelser kan være ret betydelig i de første Minutter. Resultaterne stemmer her ikke helt overens. Udskillelsen af Kulilte er umuliggjort, ved at Respirationen foregaar til Beholderen i et lukket System under hele Forsøget. Antitoksisk Serum synes efter det foreliggende at blive udskilt langsommere end Farvestofferne.

Tabel 1. Tidligere Bestemmelser af Menneskets Blodmængde.
Kuliltemetoden.

Forfatter	Aar	Forsøgs- Tid Minutter	Antal Individ. Køn	cc 0/0 Grænse- værdier	cc 0/0 Middel	Bemærkn.
Haldane & Lorraine-Smith	1899	2—3	14 M.	3.2—5.9	4.6	
Lorraine-Smith	1900	2—3	6 Kv.	4.4—6.1	5.3	
Ørum	1908	5	3 Kv.	2.5—6.6	4.6	
—	—	5	9 M.	3.7—8.3	5.2	
			Kv.		4.9 Kv.	
Plesch	1909	3—4	9 og M.	4.4—5.8	5.1 M.	
Douglas	1910	10—15	2 M.	7.2—8.0	7.6	flerdob. Bestemm.
Douglas, Haldane, Henderson & Schneider	1913	10—15	4 M.	6.0—7.9	6.8	do.
Salvesen	1919	10—15	6 M.	5.2—7.0	6.0	
Haldane (& Douglas)	1922	10—15	?	6.5—7.0		
Barcroft	1923	8—16	1 M.		6.3	flerdob. Bestemm.
Smith, Belt, Arnold & Carrier	1925	10—15	2 Kv.	6.4—7.0	6.7	
	—	10—15	4 M.	6.3—7.4	6.9	do.
Brednow	1930	15—20	4 ?	3.8—8.1	6.1	
Waterfield	1931	20	8 ?	6.2—8.2	7.1	
Franck, Auerbach & Stanner	1932	7	4 Kv.	5.1—7.6	6.33	
	—	7	9 M.	4.7—7.0	6.0	

Antitoksinmetoden.

v. Behring (& Matthes)	1912	15—20	1 Kv.		6.7	
—	—	15—20	9 M.	5.5—9.7	8.3	Patienter
Fries	1911	15—20	10 Kv.	5.4—8.7	7.5	
Kämmerer & Waldmann	1913	15—20	7 ?	8.5—10.2	9.3	Patienter

Vitalrødtmetoden.

Keith, Rowntree & Getaghty	1915	3—6	18 M.	7.8—9.7	8.5	
Bock	1921	4	1 Kv.		8.3	
—	—	4	4 M.	7.6—9.1	8.2	
Smith, Belt, Arnold & Carrier	1925	4	2 Kv.	8.0—10.0	9.0	
	—	4	4 M.	8.8—10.0	9.4	
H. C. Gram	1926	3	5 Kv.	8.3—11.1	9.7	
—	—	3	5 M.	9.1—10.9	10.2	
Fleischer-Hansen (& Lindhard)	1928	5	18 M.	4.0—5.9	4.9	+ Bevæg.
Fleischer-Hansen	1928	5	12 Kv.	4.8—16.5	?	+ Bevæg.
Holbøll	1928	5	7 Kv.	4.4—5.9	5.1	+ Bevæg.
—	—	5	16 M.	4.5—6.0	5.2	+ Bevæg.

Tabel 1 (fortsat).

Forfatter	Aar	Forsøgs- tid Minutter	Antal Individ. Køn	cc 0/0 Grænse- værdier	cc 0/0 Middel	Bemærkn.
<i>Kongorødtmetoden.</i>						
Griesbach	1921	4	?	?	6.7	Serum
Koch & Jakobovits	1922	4	13 Kv.	4.4—8.9	5.7	Serum
Herzfeld	1922	4	6 Kv.	6.6—7.6	7.1	Serum
—	—	4	5 M.	6.7—8.9	7.5	Serum
Kaboth	1923	4	11 Kv.	5.0—7.3	5.9	Plasma
Neubauer	1923	4	7 Kv.		6.8	Serum
Mendershausen	1923	4	8 Kv.	4.9—10.3	7.4	Serum
—	—	4	17 M.	5.0—9.9	7.1	Serum
Bohnen & Bohrmann	1925	4	10 Kv.	5.8—6.8	6.4	Serum
Schieck	1927	4	7 ?	6.3—7.4	6.8	Serum?
Rowntree, Brown & Roth	1929	3—6	25 Kv.	7.2—10.6	8.6	Plasma
	—	3—6	49 M.	7.0—10.7	8.9	Plasma
<i>Trypanrødtmetoden (og Trypanblaat).</i>						
Seyderhelm & Lampe	1922	3—6	7 Kv.	7.3—8.9	8.0	Blaa
—	—	3—6	4 M.	8.4—9.0	8.7	Blaa
Seyderhelm & Lampe	1923	3—6	3 Kv.	7.6—8.4	7.9	Rødt
—	—	3—6	6 M.	7.5—8.9	8.5	Rødt
Hartwich & May	1926	3—6	8 Kv.	7.3—9.8	8.4	Rødt
—	—	3—6	2 M.	8.7—9.2	8.9	Rødt
Rusznayak	1927	3—6	11 ?	6.0—10.0	8.3	Rødt
Schieck	1927	3—6	3 ?	6.3—7.3	6.8	Rødt
Wollheim	1928	3—6	20 ?	7.5—8.5	7.6	Rødt

Den eneste Metode, der har anvendt Serum fra Forsøgspersonerne til Maa-lingen, er Kongorødtmetoden for nogle Forfatters Vedkommende, saaledes som det fremgaar af sidste Kolonne.

De anvendte Farvestoffer og Antistoffer bindes ifølge de gjorde Undersøgelser ikke til Erythrocyterne.

Uskadeligheden af Kuliteinhalation og Seruminjektion i de anvendte Doser er tilfredsstillende. Injektion af Farvestoffer er oftest uskadelig, men en Del Forfattere har dog iagttaget enkelte ret alvorlige Tilfælde efter Injektionerne.

Blodmængden hos Kvinder angives af Flertallet af Forfatterne som lidt mindre end Mændenes. Enkelte Forfattere finder dog det modsatte.

Til Slut skal det for Sammenligningens Skyld her anføres, at Middeltallene af Blodmængdebestemmelserne med den i det foreliggende Arbejde benyttede Metode er 7,55 cc % for Mænd, 6,85 cc % for Kvinder og 7,2 cc % for begge Køn.

Tidligere Undersøgelser over Bloddepoter og lokale Variationer af Cellevolumen.

Med de forskellige anvendte Metoder bestemmes Blodmængden ved Analyse af en Blodprøve. Man bestemmer enten hele Plasmamængden eller hele Hæmoglobinmængden, og derpaa beregnes den totale Blodmængde paa Basis af en Hæmatocritbestemmelse. Ved *Haldane's* Kuliltemetode og *v. Behring's* Antitoxinmetode anvendes Hæmatocritbestemmelsen ikke, men Maalingerne foretages direkte paa stabiliseret Blod, »Vollblut«. Ved begge Metoder gaar man dog ud fra, at Blodprøvens Cellevolumen kan anvendes som Gennemsnit for hele Blodmængdens Cellevolumen, d. v. s. at Cellevolumen er ensartet i alle Kargebeter, eller at eventuelle Forskelligheder opvejer hinanden.

Spørgsmaalet om Erythrocytfordelingen er ofte undersøgt og diskuteret. Man er gaaet forskellige Veje for at belyse Problemet og har undersøgt 1) Strømningsforholdene og Blodets Sammensætning i store og smaa Kar, 2) Depotvirksomhed af forskellige Organer og 3) Forholdet mellem den totale Plasma- og Hæmoglobinmængde maalt paa forskellige Maader.

1) Blodets Cellevolumen i forskellige Kargebeter.

Cohnstein & Zuntz (1888) fandt ved Dyreforsøg, at Blodet i alle større Karstammer paa samme Tidspunkt havde samme Antal røde Blodlegemer pr. cc, og dette Fund er ikke senere blevet afkræftet. Derimod mente *C. & Z.*, at Kapillærblodet er erythrocytfattigere end Arterie- og Venesblodet, hvilket bl. a. begrundes med Tilstedeværelsen af »vasa serosa«, d. v. s. Kapillærer, der under normale Forhold ikke fører Erythrocyter.

Krogh (1929, 1. Udgave 1924) beskrev Strømforholdene i Kapillærer og tilstødende fine Kar. I fine Kar med en Diameter

paa mindst det dobbelte af en Erythrocyts Diameter fandtes en Randstrøm af Plasma, medens de røde Blodlegemer bevægede sig i en Aksestrøm. De fineste Kapillærer har saa lille et Lumen, at dette udfyldes af et rødt Blodlegeme, og der kan derfor ikke dannes nogen Randstrøm.

Fåhræus (1928) fandt lignende Strømforhold som beskrevet af *Krogh* i de »parakapillære« Kar og fandt, at Cellevolumen her var nedsat som Følge af Randstrømmen. *Krogh* (1929) omtaler *Fåhræus'* Arbejde (tilligemed *Smith, Arnold & Whipple's*, 1921) og udtaler derpaa, at den nævnte Fortynding af Blodet i de fine Kar er for ringe til, at den kan gøre sig bemærket ved Blodmængdebestemmelser.

Efter *Krogh's* Undersøgelser eksisterer vasa serosa ikke.

Scott (1917) fandt, at Kapillærblodet har samme Sammensætning som Blodet i de større Kar. Ved at udsætte Organismen for Paavirkninger, der almindeligt antages at foraarsage en Virksomhed af de eventuelle Depotorganer, saaledes som Aareladning og Infusion af større Mængder Saltvand, kunde *Scott* ikke paa-vise noget Tegn til Depoter og betvivlede derfor disses Betydning.

Konklusion.

Vasa serosa eksisterer ikke. En Fortynding af Blodet i Kapillærerne er fundet af nogle Forskere, Betydningen heraf benægtes af andre. Indtil videre maa man indtage *Krogh's* Standpunkt: Blodfortyndingen i Kapillærerne har ingen praktisk Betydning for Blodmængdebestemmelser.

2) *Bloddepoter.*

En Stigning af Erythrocytantallet pr. cc Blod efter Legemsanstrengelse blev paavist hos Mennesker af *Hawk* (1904). Som Forklaring derpaa ventileredes Mulighederne af Erythrocytdepoter eller Vædskeab fra Blodet til Musklerne. *Schneider & Havens* (1916) fandt samme Resultater som *Hawk*.

Scheunert & Krzywanek (1926) gjorde lignende Forsøg paa Heste og fandt ligeledes stigende Cellevolumen ved Anstrengelser

og ved psykiske Paavirkninger (Skræk). Der fandtes samtidig en Stigning af Blodets Proteinindhold, hvilket kunde tydes som et Vædsketab fra Blodbanen. Vædsketabet kan helt eller delvis forklare Stigningen af Cellevolumen.

Lamson (1915) fandt en Stigning af Erythrocyterne efter Adrenalininjektion. Stigningen indtraadte uafhængig af forudgaaende Exstirpation af Intestina eller af Milten; derimod kom der ikke nogen Stigning, efter at Leveren var sat ud af Funktion ved Underbinding. Plasmamængden aftog samtidig med Cellevolumens Stigning. Dette paavistes ved Hjælp af Vitalrødt i 2 Tilfælde.

Lamson & Keith (1916) bekræftede Undersøgelserne og fandt endvidere efter Ligatur af arteria hepatica og Adrenalininjektion et Fald i Plasmamængden uden samtidig Stigning af Cellevolumen. Lignende Forsøg meddeltes senere af *Lamson & Nagayama* (1920).

Da der er Mulighed for talrige Fejlkilder ved Forsøg af denne Art, er Resultaterne ikke noget Bevis for, at Leveren er et Erythrocytdepot. Endvidere er det tvivlsomt, om de ved Dyreforsøg fundne Resultater kan overføres til at gælde for Mennesker.

Scott (1917) kunde som ovenfor nævnt ikke finde Holdpunkter for Eksistensen af Bloddepoter.

Grab, Jansen & Rein (1929) fandt i 5 Forsøg paa Dyr med Termostromure uden Aabning af Karrene, at der ved Adrenalininjektion strømmede en større Mængde Blod fra Leveren end til den og mente derfor, at Leveren var et Bloddepot.

Roberts & Crandall (1933), der arbejdede med Brilliant-Vitalrødt, fandt ved Blodtransfusion og Saltvandsinfusion ikke nogen Stigning af Blodvolumen paa normale Hunde, men derimod en tydelig Stigning paa Hunde med *Eck's* Fistel og sluttede deraf, at Portasystemet kunde oplagre større Mængder Blod. Forsøgene er dog ikke uangribelige, og Fundet kan muligvis forklares paa anden Maade.

J. & H. Barcroft (1923) lod Rotter inhalere Kulilte og fandt derefter en mindre Koncentration deraf i Milten end i det cirkulerende Blod og mente paa denne Maade at kunne paavise et Lager i Milten af røde Blodlegemer, der kom daarlig i Kontakt med det cirkulerende Blod.

Hanak & Harkavy (1924) gjorde ganske lignende Forsøg og fandt endvidere, at naar Kaniner efter Kulilteindaanding bevægede sig livligt, kom der hurtigere samme Koncentration af Kulilte i Milten og i det cirkulerende Blod, end hvis Dyrene sad stille.

Barcroft, Harris, Orahovats & Weiss (1925) maalte Miltens Størrelse hos Dyr ved Rekonstruktion efter Røntgenbilleder, idet der forud var anbragt Agraaffer i Miltens Rande. Det blev paavist, at Milten under Anstrengelser og andre Paavirkninger skrumpede til sin halve Størrelse, hvilket svarede til ca. 6—15 % af den totale Blodmængde (hos Mennesker skønnedes ca. 110—260 cc Blod). Der udførtes ikke Tælling af Blodlegemerne samtidig med Miltkontraktionen.

Bousset, Bugnard & Soula (1930) undersøgte hos Hunde Erythrocytmængden i Blod fra arteria carotis og vena lienalis, medens Milten blev bragt til at kontrahere sig ved Hjælp af Klorætyl. Der fandtes den samme Stigning af Blodlegemernes Antal i Halsblod og Miltblod. Forff. sluttede heraf, at Miltens mekaniske Depotvirksomhed maa drages stærkt i Tvivl og i hvert Fald ikke kan forklare den Erythrocytstigning, der indtræder ved Paavirkninger, der tilfældigvis samtidig giver Miltkontraktion.

Wollheim (1927, 1931 og 1933) fandt, at ved Cyanose af Huden (Akrocyanose, inkompeniserede Hjertelidelser) var det subpapillære Kapillærnet udvidet, og paaviste endvidere ved Blodmængdebestemmelser med Trypanrødt, at der kom en betydelig Nedgang i Blodmængden ved at lade Patienter med de nævnte Lidelser sidde med nedhængende Ben, indtil disse var cyanotiske.

Barcroft, Benatt, Greeson & Nisimaru (1931) fandt ved Maaling af Kulilteindholdet i Blodet efter Kulilteinhalation, at der var nedsat Cirkulationshastighed i Hudens Kar paa en Haand, der var gjort cyanotisk ved Kulde.

Eppinger (1931 & 1933) beskæftigede sig med det postoperative Shock. Ved at bestemme Blodmængden med Kuliltemetoden før og efter Indgreb fandtes en Nedgang i Blodmængden paa indtil 40 %. Dette stemte godt overens med den almindelige Antagelse af en Kapillærslammelse ved Shocktilstande.

De beskrevne Undersøgelser af *Wollheim, Barcroft* og Medarbejdere samt af *Eppinger* viser alle, at ved visse sygelige Tilstande eller kraftige Paavirkninger kan der optræde mangelfuld Cirkulation med Ophobning af Blod i forskellige Kapillærgebeter. *Undersøgelserne oplyser derimod intet om Eksistensen af Bloddepoter hos normale Mennesker.*

Konklusion.

Erythrocytantallet pr. cc Blod stiger ved forskellige Paavirkninger som f. Eks. større legemlige Anstrengelser og Adrenalininjektion. Ved lignende Paavirkninger er der paavist en Kontraktion af Milten, men en Aarsagssammenhæng mellem de 2 Fænomener er ikke bevist. Der kan findes en delvis stagnerende Blodmængde i Milten, men hos Mennesker overstiger den næppe ca. 250 cc Blod og er rimeligvis væsentlig mindre.

Nogle Undersøgelser tyder paa, at Leveren ved medikamentelle og andre Paavirkninger kan fungere som et foreløbigt Lager af Blod, og at den har Betydning for Erythrocytstigningen efter Adrenalin. Denne Stigning forårsages rimeligvis delvis af en Vædskeudtræden fra Blodbanen.

Spørgsmaalet om Bloddepoter er langt fra klarlagt. Depotvirksomheden har næppe en Kapacitet, der giver den en praktisk Betydning for Blodvolumenundersøgelser.

3) *Maalinger af saavel den totale Hæmoglobinmængde som af den totale Plasmamængde hos samme Individ.*

En Række Forfattere har udført Maalinger af saavel den totale Plasmamængde ved Hjælp af Farvestofmetoder som af den totale Hæmoglobinmængde med Kuliltemetoden eller med direkte Metoder som angivet af *Dreyer & Ray*, en modificeret *Welcker*-Metode.

Harris (1920) fandt hos Hunde og Katte ca 20 % større Blodmængde med Vitalrødtmetoden end ved direkte Blodmængdebestemmelser. *Harris* forklarede dette ved Vitalrødts Udskillelse fra Blodbanen i Forsøgstiden.

Smith, Arnold & Whipple (1921) maalte hos Hunde den totale Hæmoglobinmængde med Kulilte og derefter ved direkte Bestemmelse. Den totale Plasmamængde var forinden bestemt med Vitalrødt. Ved Addition af Resultaterne af Hæmoglobinmaalingen og Plasmamaalingen fandtes Blodmængden: 9,0 cc %.

Ved Beregning af Cellevolumen ved Hjælp af de totale Hæmoglobin- og Plasmamængder fandtes 45,5 %, ved Hæma-

tocritbestemmelse i Blodet fandtes 50,7 %, Differencen 5,2 % forklaredes ved Variationer i Erythrocytfordelingen.

Differencen er dog lille i Forhold til de sammenlagte Fejl af Kulilte- og Farvestofmetoderne, og kan forklares ved en Udskillelse af Vitalrødt fra Blodbanen i Forsøgstiden og ved andre lignende Fejlkilder.

Smith, Belt, Arnold & Carrier (1925) undersøgte 6 Mennesker med gentagne Blodmængdebestemmelser saavel med Kulilte som med Vitalrødt. Resultaterne heraf forholdt sig omtrent som 74 : 100.

Brednow (1930) fandt med Trypanrødt gennemsnitlig 7,5 cc %, med Kulilte 6,1 cc % hos Mennesker. Begge Metoder blev dog ikke anvendt paa samme Forsøgsindivid.

Frank, Auerbach & Stanner (1932) fandt ved Blodmængdebestemmelse paa Mennesker, at Kongorødt gav Værdier, der var ca. 21 % højere end de Resultater, der opnaaedes med Kuliltemetoden.

Konklusion.

Der er Enighed om, at Farvestofmetodernes Resultater ligger højere (ca. 20 %) end Kuliltemetodens. Dette forklares af nogle Forfattere ved en uensartet Fordeling af Erythrocyterne, af andre ved en Udskillelse af Farvestof i Forsøgstiden. Som ovenfor nævnt er en betydningsfuld Variation af Cellevolumen i de forskellige Kargebeter ikke paavist. En Udskillelse af Farvestof i de første Minutter efter Injektionen er derimod ofte paavist, omend i forskellig Grad, og dette Forhold maa derfor — i Forbindelse med en mangelfuld Blanding af det injicerede Farvestof med Blodet — indtil videre anses for den rimeligste Forklaring paa, at Farvestofmetoderne giver højere cc %-Værdier end Kuliltemetoden.

Résumé:

Efter det under 1), 2) og 3) anførte foreligger der ikke nogen sikker Paavisning af en lokal Variation af Cellevolumen, der kan tænkes at have Betydning for Blodmængdebestemmelsen. Der fo-

religger ikke Undersøgelser, der viser, at den Depotvirksomhed, der muligvis udøves af visse Organer, har en saadan Kapacitet, at den bliver i Stand til at øve en forstyrrende Indflydelse paa Blodmængdebestemmelsen.

KAPITEL II.

DE ANVENDTE MAALEMETODER.

A. Maaling af Cellevolumen.

Ved Maalingen af Erythrocytvolumenprocenten, der indgaar som et Led i Blodmængdebestemmelsen, er anvendt den Teknik, der er mest udbredt her hjemme i de senere Aar, og som er angivet af *v. Allen* (1926).

Der anvendes en Hæmatocrit, der bestaar af en Kapillærpipette forsynet med en Udblæsning. Kapillærpipetten er inddelt i 1/100-Dele og er forsynet med et aftageligt Lukke, der bestaar af en gummiforet Metalhætte, der holdes paa Plads ved Hjælp af en Spiralfjeder, der kan fæstnes til Pipettens anden Ende. Efter *v. Allen's* Angivelse anvendes Pipetten paa den Maade, at der suges Blod op til Mærket 100, hvorpaa Pipetten aftørres. Derpaa suges en 1,3 % Natriumoksalatopløsning op i Pipetten, indtil ca. $\frac{1}{3}$ af Kammeret (Udblæsningen) er fyldt. Lukket paasættes, og der centrifugeres med 2500 Omdrejninger i $\frac{1}{2}$ Time.

Christensen & Warburg (1928) har beskæftiget sig med Maalinger med *v. Allen's* Hæmatocrit og angav en Stødpudeopløsning med 1,13 % Natriumoksalat, som efter en Række eksperimentelle Undersøgelser viste sig at være isotonisk. Dette blev paavist ved en Række Hæmatocritbestemmelser foretaget dels med Serum som Fortyndingsvædske, dels med den angivne Opløsning. De nævnte Forfattere paaviste, at den af *v. Allen* angivne Oksalatopløsning var for stærk og paapegede tillige Nødvendigheden af at arbejde med en Stødpudeopløsning. Sammensætningen af *Christensen & Warburg's* Vædske er følgende:

Natriumoksalat	Gram	1,13
Primært Kaliumfosfat	»	0,0315
Sekundært Natriumfosfat	»	0,1365
Destilleret Vand	»	100,0

Christensen & Warburg angiver, at Bestemmelser med *v. Allen's* Hæmatocrit kan udføres med en Nøjagtighed af en halv Delestreg, d. v. s. ca. 1 %.

I det foreliggende Arbejde er anvendt *v. Allen's* Hæmatocrit med den af *Christensen & Warburg* angivne Vædske til Fortynding og Centrifugering med 3500 Omdrejninger i $\frac{1}{2}$ Time. Man har fundet den samme Nøjagtighed som angivet af *Christensen & Warburg*. Der er overalt udført Dobbeltbestemmelser, og i de fleste Tilfælde har disse stemt overens. I Tilfælde af Afgivelser, der ikke overstiger $\frac{1}{2}$ Delestreg, har man anvendt Middeltallet mellem de to Bestemmelser. I de enkelte Tilfælde, hvor der har været større Afgivelse, er der gjort fornyet Dobbeltbestemmelse.

B. Antitoksinmaalingens Teknik.

Antitoksinmaalingerne er udført efter den af *Claus Jensen* (1933) angivne intrakutane Kaninmetode. Den i dette Arbejde angivne Teknik er fulgt i alle Detailler med et Par mindre væsentlige, rent praktiske Ændringer. Der skal derfor henvises til *Claus Jensen's* Arbejde og her kun gives en kort Fremstilling af Metodens praktiske Udførelse til Orientering for Interesserede, som ikke ønsker at anvende Metoden, men kun kende dens Princip. Endvidere skal der gøres Rede for de nævnte praktiske Smaaændringer, samt meddeles Resultatet af en eksperimentel Bestemmelse af Metodens Nøjagtighed i Forfatterens Udførelse. Angaaende Definitioner af Enheder for Antitoksin og Toksin, Pipetteringsteknik, Bindingsforsøg, pH-Optimum for Binding af Toksin-Antitoksin, Aflæsning, Fejlkilder, Forsøgsdyr m. m. m. henvises til Originalafhandlingen.

Princippet i Metoden er at blande aftagende Mængder af det Serum (eller Plasma), hvis Antitoksinindhold ønskes maalt, med den samme kendte Mængde Toksin (»Testdosis«) for derpaa at injicere 0,1 cc af Blandingen intrakutant paa depilerede Kaniner. Selv meget smaa Mængder intrakutant injiceret Difteritoksin giver en tydelig Hudreaktion (Rødme og let Ødem). Da denne intrakutane Reaktion er specifik, d. v. s. forhindres af en passende Mængde Difteri-Antitoksin, er det ved Hjælp af de fremkomne Hudreaktioner muligt at finde den Blanding, hvori der netop er tilstrækkeligt ikke-neutraliseret Toksin til Stede til at give en vis svag Grænsereaktion (se nedenfor).

De aftagende Mængder af Serum (Plasma) fremstilles ved Hjælp af en

»Primærfortynding« — Fortynderne A, B, B¹, etc. i Tabel 2. Primærfortyndingerne fremstilles i isotonisk Stødpudesaltvand pH = 7,4. Af Primærfortyndingen afmaales faldende Mængder i en Række Dværgreagensglas. Disse Mængder ligger altid mellem 0,20 og 0,05 cc, hvilket opnaas ved passende Valg af Primærfortyndingen. Til hvert Glas sættes isotonisk Stødpudesaltvand (pH = 7,4) til et Totalvolumen af 0,20 cc af Serumopløsning og Saltvand tilsammen. Til alle Glas sættes endelig 0,10 cc Toksinfortynding indeholdende Testdosis. Næsten alle Titreringer er udført paa LR/300-Niveauet, d. v. s. med en Toksin-Testdosis, der betegnes som LR/300. Herved forstaas ifølge Definitionen (*Claus Jensen*, 1. c., § 9) den mindste Toksinmængde, der blandet med 1/300 AE af et middelhurtigt reagerende Standardserum og — efter Henstand i 4 Timer ved 37° C — injiceret intrakutant paa Kaniner i et Totalvolumen af 0,10 cc med pH = 7,4 fremkalder den samme Reaktion som DRM (Dosis reagens minima simplex) d. v. s. en Reaktion, der endnu er synlig efter 36 Timer som en circumscrip, svag Rødme, 8—10 mm i Diameter.

.Da man arbejder med et Totalvolumen paa 0,30 cc i hvert Dværgreagensglas og deraf injicerer 0,10 cc, skal man som Toksindosis til hver Blanding anvende $3 \times \text{LR/300}$, som altsaa giver Grænsereaktionen, naar den blandes med 1/100 AE.

Claus Jensen (1. c. §§ 182 og 197) har angivet Tabeller over de forskellige anvendelige Fortynder og de heraf afpipetterede Mængder med samtidig Angivelse af den Antitoksintiter (AE pr. cc Serum), der svarer til hver enkelt Mængde, naar der anvendes en vis Testdosis Toksin: LR/3000. Ved Anvendelse af Testdosis LR/300 skal Antitoksintitrene i Tabellen multipliceres med 10. Her skal gengives det Fortyndingsskema, der er anvendt i det foreliggende Arbejde. Skemaet (Tabel 2) gælder for LR/300. Denne ret store Testdosis er anvendt, da en større Testdosis giver en større Nøjagtighed. Det er *Claus Jensen's* »3. Auswertung« (1. c. § 201), der er anvendt.

I Skemaet er tilføjet en ny Primærfortynding B¹, 1/20, idet denne Fortynding har vist sig formaalstjenlig ved de foreliggende Maalinger.

Ved Afpipetteringen anbringes Glassene med Serum (Plasma) i et Staaltraadsstativ i en Række til venstre. Ud for hvert Glas anbringes et Glas til primær Fortynding, og længere til højre Dværgreagensglassene til de forskellige Blandinger. Alle Glas, hvori der skal være den samme Mængde Primærfortynding, anbringes i samme Række forfra bagtil. For at lette Anbringelsen og Pipetteringen har jeg fundet det nyttigt og tidsbesparende at anvende en Trælineal (»Pipettérstok«), der kan hægtes paa Stativet og er forsynet med en Fure til Anbringelse af en Skala. Paa denne er der ud for Pladserne i Stativet angivet de forskellige Mængder af Primærfortynding (0,20—0,18 0,05 cc) og af Stødpudesaltvand (0—0,02 0,15 cc). Anordningen fremgaar af Fig. 1. Se iøvrigt *Claus Jensen*, 1. c. pag. 168 og flg.

Ved Tilsætning af Toksin er der i Stedet for den af *Claus Jensen* angivne Pipette, justeret for Udløb (»Auslaufpipette«), anvendt en Maale-

Tabel 2.
Fortyndingsskema til Antitoksinmalingen.

cc Plasma eller Fortynding	cc isoton. Stødpude- opløsning	cc Toksin- fortynding 0,10 cc = 3×1/R 300	Ufortyndet	1:4 (0,5+1,5) A	1:10 (0,2+1,8) B	1:20 (0,1+1,9) B ¹	1:40 (0,05+1,95) C	1:80 (0,025+1,98) D	1:200 (0,05+9,95) E
0,20	0,00	0,10	0,050	0,20	0,50	1,00	2,00	4,00	10,0
0,18	0,02	0,10	0,055	0,22	0,56	1,10	2,20	4,40	11,0
0,16	0,04	0,10	0,060	0,25	0,63	1,25	2,50	5,00	12,5
0,14	0,06	0,10	0,070	0,285	0,71	1,40	2,85	5,70	14,0
0,125	0,07	0,10	0,080	0,32	0,80	1,60	3,20	6,40	16,0
0,11	0,09	0,10	0,09	0,36	0,90	1,80	3,60	7,30	18,0
0,10	0,10	0,10	0,10	0,40	1,00	2,00	4,00	8,00	20,0
0,09	0,11	0,10	0,11	0,44	1,10	2,20	4,40	8,90	22,0
0,08	0,12	0,10	0,125	0,50	1,25	2,50	5,00	10,0	25,0
0,071	0,13	0,10	0,14	0,56	1,40	2,80	5,60	11,0	28,0
0,063	0,14	0,10	0,16	0,64	1,60	3,20	6,40	12,5	32,0
0,056	0,14	0,10	0,18	0,71	1,80	3,60	7,10	14,0	36,0
0,050	0,15	0,10	0,20	0,80	2,00	4,00	8,00	16,0	40,0

Værdierne i de sidste 7 Kolonner angiver Antallet af AE pr. cc Plasma.

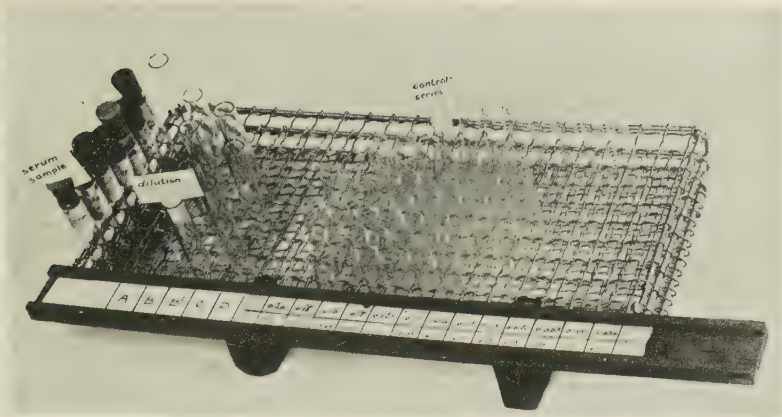


Fig. 1.

Opstilling af Glas til Pipettering med Anvendelse af den angivne
»Pipettérstok«.

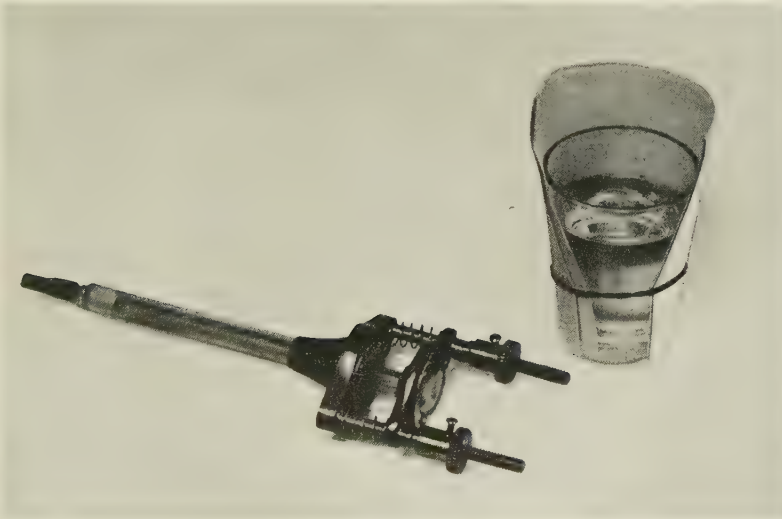


Fig. 2.

Maalesprøjte til Toksintilsætning.

sprøjte. En saadan er angivet af *Krogh* (1934). Ved Afmaalinger af 0,10 cc arbejder denne Sprøjte efter *Krogh's* Angivelser med en Nøjagtighed af $\pm 0,1 \text{ mm}^3$. Da man her udelukkende anvender Maalesprøjte til at afmaale 0,10 cc, har jeg valgt en engelsk Glastuberkulinsprøjte med en noget mindre Stempeldiameter end den af *Krogh* angivne. Herved opnaas en noget større Slaglængde. Paa Seruminstitutets Værksted har jeg faaet fremstillet en Ju-

stér- og Stoppemekanisme efter *Krogh's* Princip, men modificeret til det specielle Formaal. Sprøjten ses paa Fig. 2.

Paa selve Sprøjten monteres et solidt Metalstykke, der bærer 2 Styrestænger. Paa Stemplet anbringes et solidt Tværstykke, der er forsynet med Huller til Styrestængerne, saaledes at Stemplet glider let op og ned, styret af Styrestængerne. Omkring disse er anbragt ret stive Spiralfjedre, saaledes at Stemplet gaar automatisk tilbage, hvorved man opnaar at kunne betjene Sprøjten med een Haand. Stemplets Slaglængde reguleres ved Hjælp af 2 Stoppemøtriker paa Styrestængerne, der er forsynet med Gevind paa dette Sted, medens de er glatte længere nede. Stoppemøtrikerne kan fikseres ved Hjælp af et Par smaa Stoppeskruer. Styrestængerne skal holdes smurt med Væselin. Det er afgørende for Nøjagtigheden, at Stemplet under Brugen føres *helt* i Bund og gaar helt tilbage. Dette sikres bedst ved at anvende stive Fjedre, saa at man faar et tydeligt Anslag. Endvidere er det ubetinget nødvendigt, at Stemplet glider ganske let.

Det forarsagede i Begyndelsen nogen Vanskelighed at finde en passende Sprøjtespids, da en almindelig Metalkanyle gav Anledning til Fremkomsten af Luftblærer i Sprøjten og en dermed følgende Unøjagtighed. Man maa anvende en Sprøjtespids, der efter Udstødning af Sprøjten indhold forarsager, at Vædskeoverfladen i Spidsens Aabning bliver udadkonveks. Dannes en konkav Overflade — som ved Anvendelse af Metalkanyle — vil der opstaa en Luftblære i Spidsen, i det Øjeblik denne atter dypes ned i Vædsken ved den fornyede Fyldning af Sprøjten.

En brugbar Spids fremstilles let og billigt af et tyndvægget Glasrør med et Lumen paa ca. 1,5 mm, f. Eks. et ca. 2 cm langt Stykke af en sædvanlig Pasteur-Pipette. Glasrøret fæstnes paa Sprøjten med et lille Stykke Gummislange. Herved opnaas tæt Tilslutning tilligemed en elastisk Forbindelse, der har Betydning for Sprøjten's Holdbarhed i Brug.

Sprøjten justeres ved Vejningsforsøg med destilleret Vand. Man justerer med den ene Stoppemøtrik og skruer den anden til, saa at Tværstykket hviler ligeligt imod dem begge. Naar man altid arbejder ved Stuetemperatur, kan man til det foreliggende Formaal se bort fra Temperaturkorrektionen. Ved Justeringen saa vel som ved den senere Anvendelse af Sprøjten er det af stor Betydning, at Spidsen aftørres udvendigt med Filtrepapir efter hver enkelt Fyldning. Ved Aftørringen maa man passe paa, at Spidsens Aabning ikke rører ved Filtrepapiret, saa at dette faar Lejlighed til at suge lidt Vædske fra Aabningen. Aftørringen sker lettest og sikrest ved at anbringe et dobbelt Stykke Filtrepapir paa det »Snapseglass«, hvorfra man afmaaler Vædsken. Filtrepapiret anbringes let ved Hjælp af en Gummiring, se Fig. 2. Filtrepapiret bør fugtes let med Toksinfortynding. Hver Gang Sprøjten er fyldt, stryger man forsigtigt *Siderne* af Spidsen mod Filtrepapiret, uden at lade dette komme i Berøring med Vædskeoverfladen i Spidsens Aabning.

Sprøjten opbevares fyldt med destilleret Vand, da Stemplet ellers har en Tilbøjelighed til at sætte sig fast. Naar Sprøjten skal fyldes med Toksinfortynding, fjernes den største Del af Vandet ved en Række hastige Stemple-

slag mod et Filtrerpapir. Derpaa opsuges Toksinfortynding (+ en Luftblære svarende til det døde Rum), og den udstødes mod Filtrerpapir. Dette gentages en halv Snes Gange. Derpaa fjernes Luftblæren: Sprøjten fyldes, holdes med Spidsen opad og tømmes, idet den udstømmende Vædske opfanges af et Stykke Filtrerpapir, hvorigennem Sprøjtespidsen er stukket. En Pasteur-Pipette med fint udtrukket Spids og forsynet med Gummihætte fyldes med Toksinfortynding. Pipettens Spids føres ned i Sprøjtespidsen, ned under Luftblæren, der nu fjernes, idet Pipettespidsen trækkes tilbage, medens man sprøjter Vædske ud igennem den.

Denne Fremgangsmaade, der efter Beskrivelsen sandsynligvis synes noget udviklet, kan i Praktis udføres paa en Brøkdæl af et Minut.

Naar den omhyggelige Aftørring af Sprøjtespidsen overholdes, arbejder Sprøjten med en Middelfejl paa 0,63 mg. eller 0,63 % ved Afmaaling af 0,10 cc. Til Sammenligning har jeg tillige bestemt Middelfejlen ved Afmaaling af 0,10 cc med justeret »Auslauffpipette«. Den fandtes at være 1,09 %.

Efter at de forskellige Blandinger af Serumfortynding, Stødpudesaltvand og Toksin er fremstillet, blandes disse ved Rystning og stilles til Binding paa Vandbad ved 37° C i 4 Timer. Blandingerne injiceres derpaa intrakutant paa en Kanin, hvis Ryg og Flanker er depileret og inddelt (se *Claus Jensen*, 1. c. §§ 143—149). Der kan oftest være 100—120 Injektioner paa en Kanin svarende til 12—20 forskellige Prøver af Plasma eller Serum. Reaktionen aflæses 48 Timer efter Injektionen.

Paa hver Kanin injiceres endvidere en Kontrolrække. Blandingerne i denne fremstilles af et kendt Standardserum og med samme Testdosis Toksin, som er anvendt til de øvrige Blandinger. Ved Hjælp af denne Kontrolrække er det muligt at korrigere for den individuelle Variation i Toksinfølsomheden hos de forskellige Kaniner, hvilket er ensbetydende med en væsentlig Forbedring af Maalingernes Nøjagtighed (se *Claus Jensen*, 1. c. §§ 166—175).

Som det fremgaar af Tabel 2, er der et Spring paa 10—11 % mellem hver Værdi. Ved Maaling af en Prøve, der er maalt en Gang tidligere, vil det oftest være tilstrækkeligt at anvende ca. 6 Blandinger, f. Eks. maale for Værdierne 1,0—1,8 AE pr. cc. Staar man over for et Serum af ukendt Styrke, maa man anvende en grovere Maaling med et Spring paa ca. 100 % mellem Værdierne (*Claus Jensen's* »l. Auswertung«). Dette er f. Eks. nødvendigt ved den første Blodprøve, der tages ved Blodmængdebestemmelsen før Seruminjektionen.

Noget anderledes stiller det sig med Blodprøverne efter Seruminjektionen. Man kan her beregne den sandsynlige Titer ved Hjælp af Erythrocytvolumenprocenten, Legemsvægten, det injicerede Antal Enheder og den forventede Blodmængde udtrykt i

cc %. Det er erfaringsmæssigt ret sjældent, at man træffer et Indhold af naturligt Antitoksin, der overstiger 0,20 AE pr. cc Plasma. Det naturlige Antitoksin vil derfor kun i sjældne Tilfælde have nogen nævneværdig Betydning for Beregningen.

Den sandsynlige Titer beregnes efter Ligningen:

$$\text{AE pr cc Plasma} = \frac{10 \times (\text{injiceret Antal AE})}{(\text{Vægt i kg}) \times (100 - \text{Erythrocytv. } \%) \times (\text{forventede cc } \%)}$$

Sætter man den forventede cc % = 10, faas:

$$\text{AE pr. cc Plasma} = \frac{\text{injiceret Antal AE}}{(\text{Vægt i kg}) \times (100 - \text{Erythrocytv. } \%)}$$

Dette er sandsynligvis *laveste* Titer, idet en cc % paa 10 er den højeste, man kan vente. Den sandsynligvis *højeste* Titer faas ved at sætte cc % = 5, d. v. s. multiplicere den allerede beregnede Titer med 2.

Et praktisk Eksempel:

Injiceret Antal AE: 3500 AE.

Legemsvægt: 70 kg.

Erythrocytv. %: 40.

$$\text{AE pr. cc Plasma} = \frac{3500}{70 \times 60} = 0,83.$$

Plasmaet fra Blodprøven i Eksemplet skal altsaa titreres for Værdierne 0,83—1,66 AE pr. cc, det vil i Praksis sige fra 0,8—1,8. Man vil dog oftest staa sig ved at udvide Grænserne noget til hver Side (fra 0,71—2,0), da man ved et Sammentræf, f. Eks. af en særlig lille Blodprocent, rigeligt naturligt Antitoksin og en Korrektion fra Kontrolrækken paa 10 % eller derover ellers kan udsætte sig for ikke at ramme Værdien ved Titringen.

Ved Hjælp af denne Beregningsmetode kan man undlade at anvende den sædvanlige indledende grove Maaling og altsaa faa Resultatet 2—3 Dage hurtigere. Beregningen har været anvendt ved samtlige Maalinger i det foreliggende Arbejde og har kun svigtet nogle enkelte Gange, da Forsøgspersonerne havde en særlig stor Blodmængde, samtidig med at man havde titreret inden for særlig snævre Grænser for at faa saa mange Prøver som muligt maalt paa en enkelt Kanin. I et andet Tilfælde var Titeren saa lav, at man ikke ramte den ved Titringen efter Beregningen. Det viste sig da ved Eftersyn af Forsøgsjournalen, at den paagældende Seruminjektion var mislykket, idet der var anført, at en Del af Serum sandsynligvis var injiceret subkutan.

Den første Blodprøve ved Blodmængdebestemmelsen, taget før Seruminjektionen, titreres groft for Værdierne: 0,005—0,01—0,02—0,05—0,10—0,20—0,40 (*Claus Jensen's* »l. Auswertung«). I Flertallet af Tilfældene vil der findes Værdier, der er mindre end 0,02 AE pr. cc Plasma, og man behøver da ikke at maale Prøven yderligere. Selv en Fejl paa 50 % vil paa en saa lav Titer være uden Betydning i denne Forbindelse. Er der derimod et naturligt Antitoksinindhold paa mere end 0,02 AE pr. cc Plasma, maa Prøven maales nøjagtigt med en Titring Mage til den, der anvendes for Prøverne efter Seruminjektionen.

Antitoksinmaalingens Nøjagtighed.

Claus Jensen (1933) fandt ved Maaling paa LR/300-Niveauet, at Metodens Middelfejl var 3,5 %. Da Nøjagtigheden afhænger af Undersøgerens Teknik, er der her foretaget Middelfejlbestemmelser ved Hjælp af 3 ti-dobbelte Maalinger under Anvendelse af Testtoksin 43/28, det samme, der har været anvendt til det foreliggende Arbejde.

Som det vil fremgaa af Tabel 3, fandtes der Middelfejl paa 4,58 % og 2,78 % for to stærkt antitoksinholdige Sera (12/35 og 9/35), medens det svage Plasma 55/10 M. gav en Middelfejl paa 1,69 %. Denne mindre Middelfejl kan forklares ved, at de stærke Sera kræver Fortynding i 2 Tempi før Maalingen, medens den svage Prøve kun skal fortyndes een Gang.

Middeltalet for alle 3 Rækker er 3,02 %. Denne Middelfejl er omtrent den samme som fundet af *Claus Jensen*. Den er dog lidt mindre, navnlig i Betragtning af Anvendelsen af de 2 stærke Sera. En Forklaring herpaa er det anvendte Testtoksin 43/28, der indeholder omtrent dobbelt saa mange reaktionsgivende Doser (DRM) pr. Testdosis (LR/300) som Toksin XXI b, der anvendtes af *Claus Jensen*. Det er endvidere muligt, at Anvendelsen af den beskrevne Maalesprøjte har givet en større Nøjagtighed.

Da Prøverne fra Forsøgspersonerne ved Blodmængdebestemmelserne kun indeholder ca. 1—3 AE pr. cc Plasma, er de hvad Nøjagtigheden af Maalingen angaar at jævnføre med Plasma 55/10 M., og naar Metodens Middelfejl sættes til 3 %, er dette derfor ikke for gunstigt angivet.

Tabel 3.

Beregning af Middelfejlen ved Maaling af Antitoksin.

Serum 12/35. Observationer AE pr. cc.	Serum 9/35 Observationer AE pr. cc.	Plasma 55/10 M. Observationer AE pr. cc.
1400	3400	1.35
1500	3400	1.40
1500	3500	1.40
1520	3500	1.40
1600	3500	1.40
1600	3500	1.40
1600	3500	1.40
1600	3600	1.40
1600	3650	1.40
1620	3700	1.45

Middeltal: 1554

Middeltal: 3525

Middeltal: 1.40

$$\mu_1 = 71.2 \pm 4.58^{0.0} \quad \mu_2 = 97.9 \pm 2.78^{0.0} \quad \mu_3 = 0.0236 \pm 1.69^{0.0}$$

$$\mu = \frac{\mu_1 + \mu_2 + \mu_3}{3} = 3.02^{0.0}$$

KAPITEL III.

BLODMÆNGDEBESTEMMELSER IN VITRO.

En af Betingelserne, for at Antitoksin er anvendeligt til Blodmængdebestemmelser paa Mennesker paa den angivne Maade, er, at man efter at have sat en kendt Mængde Antitoksin til en vis Mængde Blod in vitro kan beregne denne sidste Mængde ved en Antitoksinmaaling i Serum eller Plasma (+ en Hæmatocritbestemmelse). En Antitoksinmaaling af Blodet direkte, som anvendt af *v. Behring*, kan ikke benyttes ved den intrakutane Maalemetode, da der fremkommer Pseudoreaktioner. Det maa endvidere undersøges, hvorvidt Antitoksinet bindes til de røde Blodlegemer.

For at besvare disse Spørgsmaal er der udført en Række Forsøg over Blodmængdebestemmelse in vitro. Princippet i disse Forsøg er at tilsætte en kendt Mængde Antitoksin til en kendt Mængde Blod, blande Komponenterne og af Blandingen udvinde saavel Serum som Plasma. Der gøres derpaa Hæmatocritbestemmelse af Cellevolumen, og Antitoksinindholdet i Serum og Plasma maales.

Antitoksintiteren i Blodvædsken (Plasma eller Serum) kan beregnes efter følgende Ligning:

$$\text{AE pr. cc Blodvædske} = \frac{(\text{tilsat Antal AE}) \times 100}{\text{Blodmængden (i cc)} \times (100 - \text{Erythrocytvolumen } \%)}$$

Den beregnede Antitoksintiter sammenlignes nu med den maalte Titer i Serum og Plasma. Dersom der ikke bindes noget Antitoksin til Blodlegemerne, og dersom der ikke findes ukendte Fejlkilder, vil den beregnede Titer stemme overens med den i Serum og Plasma maalte inden for Maalemetodens Fejlgrænser (se Pag. 51). En vis Margin for Variationer ud over disse Grænser er dog tilladelig paa Grund af eventuelle Fejl ved Afmaaling af Blod, Tilsætning af Antitoksin og Hæmatocritbestemmelse.

Ved de første orienterende Forsøg, der ikke er refereret her, foretoges Afmaalingen af Blod med en Pipette, der var justeret for Udløb (»Auslaufpipette«). Man fandt imidlertid konstant højere Koncentration i Serum end beregnet og mente straks, at dette var forårsaget ved en Fejl i Blodafmaalingen, nemlig ved Adhæsion af Blod til Pipettens Vægge. Man gik derfor over til at afmaale Blodet i justerede 5 cc »Oluf Thomsen Glas«, saaledes at Tilsætningen af Antitoksin og Blandingen foregik i Maaleglasset. Denne Teknik er fulgt ved de senere Forsøg. Ogsaa ved denne Teknik fandtes konstant en højere Antitoksintiter i Serum end beregnet. Dette Fænomen skal nærmere omtales nedenfor.

Enkelthederne ved Forsøgenes Udførelse er følgende: Med tørsteriliseret grov Venekanyle tages Blod fra en Armvene. Blodet opfanges i et »Oluf Thomsen Glas«, der i Forvejen er justeret. Man aflæser, hvor meget Blod der findes i Glasset (omkring 5 cc). Ved denne Aflæsning maa man paa Grund af Blodets Uigennemsigtighed og Viscositet regne med en Fejl paa ca. $\pm 0,05$ cc (d. v. s. $\frac{1}{2}$ Delestreg). Umiddelbart efter Blodtagningen tilsættes Antitoksin med en justeret »Einlaufpipette«, der er fyldt og omhyggeligt aftørret i Forvejen. Til Forsøgene er anvendt 0,025 eller 0,05 cc Standardserum 788 = henholdsvis 42,5 og 85 AE. Efter Tilsætning af Antitoksin lukkes Glasset med en Gummiprop og vendes 4—5 Gange, hvorpaa ca. 3 cc hældes over i et Glas, hvori der findes 1 Draabe af en mættet Opløsning af Kaliumoksalat. I Betragtning af Fejlkilderne ved Afmaaling af Blod, Hæmatocritbestemmelsen og Maalingen af Antitoksin er de Fejl, der opstaar ved Tilsætning af de nævnte smaa Mængder Serum og Oksalatopløsning, betydningsløse. Resten af Blodet anvendes til Fremstilling af Serum.

Ved Anvendelsen af Oksalat kommer der en vis Forøgelse af den osmotiske Spænding. Dette vil medføre en vis Skrumpning af de røde Blodlegemer, hvilket dog ikke medfører nogen Fejl paa Hæmatocritbestemmelsen, da denne foretages i en rigelig Mængde isotonisk Stødpudefopløsning (Warburg-Christensen's Vædske). Den Vædskemængde, der forlader Blodlegemerne ved Skrumpningen, vil fremkalde en Fortynding af Plasma. *Med de anvendte Mængder af Oksalat og Blod er denne Fortynding imidlertid betydningsløs i denne Forbindelse. Dette fremgaar af Forsøgsresultaterne in vitro, idet der ikke kan paavises nogen Fortynding.* Rowntree, Brown & Roth (1929) fandt ligeledes, at Fejlen var betydningsløs.

Der gøres Hæmatocritbestemmelse, og Antitoksinindholdet i Serum og Plasma bestemmes ved nøjagtig Titring (LR/300-Niveauet) paa samme Kanin, hvorefter denne Maaling gentages paa en anden Kanin. Blodet fra de anvendte Forsøgspersoner er i Forvejen undersøgt for naturligt Antitoksin. I de anvendte Personers Blod fandtes mindre end 0,005 AE pr. cc Serum. Forsøgsresultaterne er opført i Tabel 4.

Tabel 4.
Blodmængdebestemmelser in vitro.

Nr.	Forsøgs- person	cc Blod	Vol. ‰	Tilsat AE	AE pr. cc Blod- vædske calc.	AE pr. cc <i>Plasma</i> obs.		AE pr. cc <i>Serum</i> obs.		Afvigelse fra den calc. Værdi i Procent af den calc.	
						obs.	Midd.	obs.	Midd.	<i>Plasma</i>	<i>Serum</i>
1	E. L.	5.1	43.5	42.5	14.8	15.5 16.0	15.8	18.0 18.0	18.0	+ 6.8	+ 21.6
2	E. L.	5.1	43.0	42.5	14.6	15.2 15.3	15.3	19.0 18.9	19.0	+ 4.8	+ 30.7
3	E. M.	5.4	47.3	42.5	15.0	16.0 15.0	15.5	19.0 18.0	18.5	+ 3.3	+ 23.3
4	E. L.	5.0	43.5	42.5	15.0	15.2 15.7	15.5	19.0 18.0	18.5	+ 3.3	+ 23,3
5	E. M.	5.1	46.3	42.5	15.5	16.0 16.0	16.0	19.0 18.0	18.5	+ 3.2	+ 19.4
6	E. L.	5.1	43.0	42.5	14.6	14.7 15.2	15.0	19.5 17.9	18.7	+ 2.7	+ 28,1
7	E. L.	5.1	43.5	42.5	14.8	14.7 15.2	15.0	18.0 18.0	18.0	+ 1.4	+ 21.6
8	E. L.	5.1	41.8	85.0	28.6	28.0 30.0	29.0	36.0 36.0	36.0	+ 1.4	+ 25.9
9	E. L.	4.9	43.5	42.5	15.4	16.0 14.7	15.4	19.0 18.0	18.5	0	+ 20.1
0	E. M.	5.0	46.0	42.5	15.7	15.5 15.5	15.5	20.0 19.0	19.5	÷ 1.3	+ 24.2
1	E. M.	5.0	46.0	42.5	15.7	15.5 15.5	15.5	18.0 18.0	18.0	÷ 1.3	+ 14.6
2	E. M.	5.0	46.3	42.5	15.8	15.5	15.5	19.0 20.0	19.5	÷ 1,9	+ 23.4
3	E. L.	5.0	41.8	85.0	29.2	28.0 28.0	28.0	34.0 34.0	34.0	÷ 4.1	+ 16.4
4	E. M.	5.0	46.0	42.5	15.7	15.0 15.0	15.0	18.0 18.0	18.0	÷ 4.5	+ 14.6
5	E. M.	4.6	46.0	42.5	17.1	16.0 16.0	16.0	19.0 20.0	19.5	÷ 6.4	+ 14.0

Ved Bedømmelsen af Forsøgsresultaterne har man af praktiske Grunde, i Stedet for at sammenligne den afmaalte Blodmængde med den ved Forsøgene fundne, sammenlignet den beregnede Antitoksintiter med den observerede.

Ved at betragte den beregnede Antitoksintiter og den fundne Titer i Plasma (Tabel 4) ses det, at der findes saa god en Overensstemmelse mellem de to Værdier, som man kan vente efter Maalemetodens Nøjagtighed (jvf. Pag. 51). Der er ingen systematisk Fejl; Fejlene grupperer sig nogenlunde symmetrisk omkring 0-Punktet, hvilket ses tydeligt i næstsidste Kolonne. Heraf kan man slutte, *at der ikke bindes noget Antitoksin til Blodlegemerne, og at Blodmængdebestemmelse in vitro ved Hjælp af Antitoksin er mulig ved Anvendelsen af Plasma til Antitoksinmaalingen.*

Der skal anføres endnu et Forsøg af lignende Art som de beskrevne. Af en Forsøgsperson, hvis Blod ikke indeholdt noget naturligt Antitoksin, toges Veneblod, hvoraf udmaaltes 5 Portioner, hver nøjagtig paa 5,0 cc i »Oluf Thomsen Glas«. Hver Portion stabiliseredes med een Draabe mættet Oksalatopløsning. Ved Hæmatocritbestemmelse fandtes en Erythrocytvolumenprocent paa 46,5. Der tilsattes 0,025 cc Standard Serum 788 = 42,5 AE til hver Portion, der derpaa blandedes. Af Prøverne fremstilledes Plasma, hvis Antitoksinindhold derpaa maalt ved en nøjagtig Titring paa samme Kanin. Der fandtes for alle 5 Portioner 16,0 AE pr. cc. Det beregnede Antitoksinindhold var:

$$\frac{42,5}{5,0 \times 53,5} = 15,9 \text{ AE pr. cc.}$$

Der ses altsaa en fuldstændig Overensstemmelse mellem de fundne og den beregnede Antitoksintiter, idet Forskellen (0,1 AE pr. cc) kun udgør ca. 0,6 % af 16,0, medens den dobbelte Midelfejl paa Antitoksinmaalingen er ca. 6 %.

Dette Forsøg bekræfter altsaa de ovenfor beskrevne Forsøgsresultater og kompletterer disse. Der er nemlig her anvendt omtrent den dobbelte Mængde Blod til den samme Mængde Oksalatopløsning, og den gode Overensstemmelse af Resultaterne i de to Forsøgsrækker viser derfor, at den Fejlkilde, der som nævnt kan tænkes at opstaa ved Anvendelsen af Oksalat, er praktisk betydningsløs.

Antitoksinkoncentrationen i Plasma og Serum.

Helt anderledes stiller Forholdene sig, naar man betragter de observerede Antitoksintitre i Serum. Der findes her en systematisk Fejl, idet samtlige Serumprøver indeholder fra 14,0 til 30,7 % mere Antitoxin end beregnet. En saadan systematisk Afvigelse af den nævnte Størrelsesorden lader sig ikke forklare ved Fejl i Antitoxinmaalingerne. Den kan heller ikke forklares ved Fejl i Afmaalingen af Blod og Antitoksintilsætning, da der er anvendt de samme Blandinger til Fremstilling af Serum og Plasma, og Antitoksintitrene i Plasma som nævnt viser god Overensstemmelse med de beregnede Værdier.

Der ses altsaa det ejendommelige Fænomen, at *Koncentrationen af Antitoxin i Blodvædsken stiger ved Koagulationen.*

Det er ikke lykkedes mig at finde Undersøgelser af dette Fænomen i Litteraturen ud over en Bemærkning af *Schick, v. Gröer & Kassowitz (1924)*: »Der Vorgang der Gerinnung ist auf den Antitoxintiter ohne Einfluss.«

Gennemsnitlig ligger Antitoksintiteren i Serum 21,5 % over den beregnede Titer. En nøjagtigere Bestemmelse af Afvigelsesgraden lader sig ikke udføre paa den her anvendte Maade, nemlig som Differencen mellem 2 Antitoksintitre. Middelfejlen paa Antitoxinmaalingen er ca. 3 %, man maa altsaa regne med en Afvigelse af ± 6 %. Findes nu f. Eks. en beregnet Antitoksintiter paa 15,0 AE pr. cc og en i Serum observeret Titer paa 18,0 AE, vil det sige, at Differencen kan variere fra $(19,08 - 15,0) = 4,08$ til $(16,92 - 15,0) = 1,92$ AE pr. cc; altsaa en meget grov Bestemmelse. Hertil kommer yderligere den eventuelle Fejl ved Afmaalingen af Blod, Tilsætningen af Antitoxin og Hæmatocritbestemmelse.

I Tabel 5 anføres nogle Forsøg, der er udført udelukkende med Serum, men iøvrigt paa samme Maade som de tidligere:

Forsøgene bekræfter det tidligere iagttagne Fænomen, at Serum indeholder mere Antitoxin pr. cc end beregnet. Afvigelsen er her gennemsnitlig 18,9 %, altsaa i god Overensstemmelse med det tidligere fundne (21,5 %).

Tabel 5.

Nr.	cc Blod	Vol. %	Tilsat AE	AE pr. cc Serum		Afgivelse i % af den calc. Værdi
				obs.	calc.	
1	5.0	47.3	112.0	50.0	42.4	+ 17.9
2	5.0	47.3	112.0	50.0	42.4	+ 17.9
3	5.0	48.4	112.0	51.5	43.4	+ 18.7
4	5.0	48.4	112.0	50.0	43.4	+ 15.2
5	5.0	48.7	85.0	40.0	33.1	+ 20.8
6	4.0	48.7	42.5	25.0	20.7	+ 20.8
7	5.0	48.7	42.5	20.0	16.5	+ 21.2
						Middel: + 18.9

Til yderligere Belysning af Fænomenet skal der anføres en Række Maalinger af Plasma og Serum fra 24 Mennesker. De 2 Prøver er taget umiddelbart efter hinanden fra samme Kanyle og er maalt paa samme Kanin. Resultaterne er anført i Tabel 6 sammen med den procentvise Afgivelse.

Af Tabel 6 fremgaar det, at der i 23 af 24 Tilfælde fandtes en større Antitoksinkoncentration i Serum end i Plasma, varierende fra 5—20 %, gennemsnitlig 10,8 %. Dette Tal er kun ca. Halvdelen af det Middeltal, der blev fundet ved Forsøgene in vitro. Denne Forskel kan forklares udelukkende ved Fejl ved Antitoxinmaalingerne, da som ovenfor omtalt en ringe Fejl herved foraarsager en forholdsvis stor Fejl paa Afgivelsen mellem de 2 Værdier. I de sidstnævnte Forsøg har man yderligere ikke nogen calculeret Værdi til Sammenligning; Maalefejlen vil derfor gøre sig gældende for saavel Plasma- som Serumværdierne, og Bestemmelsen bliver herved unøjagtigere end ved Forsøgene in vitro. Det isolerede Tilfælde, hvor der fandtes samme Koncentration i Plasma og Serum, lader sig let forklare ved en tilfældig Maalefejl.

Aarsagen til Stigningen af Antitoksinkoncentrationen i Blodvædsken under Koagulationen kan ikke fastslås af de foreliggende Forsøg. En Undersøgelse af de til Grund liggende Processer kræver en Kyndighed i Biokemien, som Forfatteren ikke er i Besiddelse af og derfor maa overlade til eventuelt interesserede Sagkyndige.

Stigningen af Antitoksinkoncentration i Serum er konstant hos det enkelte Individ, hvilket fremgaar af, at Serum fra gentagne

*Tabel 6.
Antitoksinindholdet i Plasma og Serum hos 24 Mennesker.*

AE pr. cc Plasma	AE pr. cc Serum	Afvigelsen angivet som Procent af Plasmaværdien
1.0	1.0	0.0 %
2.0	2.1	+ 5.0
3.8	4.0	+ 5.3
0.63	0.67	+ 6.3
4.2	4.5	+ 7.1
1.3	1.4	+ 7.7
2.6	2.8	+ 7.7
3.25	3.50	+ 7.7
2.1	2.3	+ 9.5
1.37	1.50	+ 9.5
1.0	1.1	+ 10.0
2.9	3.2	+ 10.3
3.6	4.0	+ 11.1
1.8	2.0	+ 11.1
1.6	1.8	+ 12.5
2.4	2.7	+ 12.5
3.63	4.1	+ 13.0
1.33	1.50	+ 12.8
3.0	3.4	+ 13.3
1.65	1.9	+ 15.2
3.1	3.6	+ 16.1
1.46	1.70	+ 16.4
3.2	3.8	+ 18.8
1.35	1.62	+ 20.0
		Middeltal: + 10.8 %

Blodprøver fra samme Individ viser samme Antitoksinkoncentration (se f. Eks. Forsøg 40, Pag. 81).

Konklusion.

1. Der bindes intet paaviseligt Antitoksin til Blodlegemerne.
2. Antitoksinkoncentrationen i Plasma svarer ved Forsøg in vitro til den beregnede Koncentration (inden for Metodens Maalefejl).
3. Antitoksinkoncentrationen i Serum er ca. 11—22 % større end i Plasma, der er udvundet af den samme antitoksinholdige Blodprøve.

4. Afvigelsen i Antitoksinkoncentration i Serum og Plasma maa ifølge de foreliggende Forsøg betragtes som et konstant Fænomen, idet den er paavist i 45 Forsøg af ialt 46. Den anvendte Teknik formaar derimod ikke at give en nøjagtigere Oplysning om Afvigelsens Størrelse eller om Aarsagen til Fænomenet.

KAPITEL IV.

FREMGANGSMAADEN VED UDFØRELSEN AF BLODMÆNGDEBESTEMMELSE HOS MENNESKER.

Der skal her gøres Rede for den anvendte Teknik ved Blodmængdebestemmelse, hvorved i denne Forbindelse forstaas Tekniken ved Seruminjektion, Blodprøvetagning og Blodets Behandling, indtil Maalingerne af Cellevolumen og Antitoxin kan foretages.

Der skal først anføres en Liste over det nødvendige Apparat og gives en Fremstilling af Metodens Udførelse i Praksis, og derpaa skal de enkelte Punkter gennemgaas og diskuteres.

Apparatur.

1. 1 10 cc Recordsprøjte til Serum, steriliseret ved Kogning.
2. 1 10 cc Recordsprøjte til Saltvand, mærket med Gummiring, steriliseret ved Kogning.
3. 1 1 cc Recordsprøjte til Adrenalin.
4. 1 Pincet.
5. Fine Kanyler, sterile.
6. Grove, veneslebne Kanyler, tørsteriliserede.
7. 2 »Snapseglass«, tørsteriliserede (til Saltvand).
8. Vattamponer.
9. Gazebind og Kompresser.
10. 1 Staseslynge.
11. 1 Stativ med 20 »Wassermannnglas« med Gummiprop (Rumindhold ca. 7 cc).
12. 1 Draabepipette med Gummibold.
13. Serumampuller (se Pag. 65).

14. Sterilt Saltvand (0,9 % NaCl).
15. Æter.
16. Alkohol.
17. Mættet Oksalatopløsning (fremstillet af neutraliseret, rensset og pulveriseret Kaliumoksalat).
18. Adrenalin.
19. Coramin.

Blodmængdebestemmelsens Teknik.

1. Forsøgspersonen udspørges om tidligere Serumbehandling (i de sidste 1-2 Aar) og om andre anafylaktiske Tilstande, navnlig Hofeber og Asthma. Er der Grund til at antage, at der foreligger en anafylaktisk Tilstand, maa Forsøget opgives (se iøvrigt Pag. 102).
2. Glassene til Blodproverne stilles parat i Stativet, mærkes og forsynes hver med 1 Draabe Oksalatopløsning ved Hjælp af en Draabepipette.
3. *Fyldning af Serumsprojten.*

I Serumampullerne findes en nøjagtig afmaalt Mængde (1 eller 2 cc) af et egnet Difteriserum (se senere), der skal opsuges i Sprojten saa kvantitativt som muligt. Ampullens Gummilukke afvaskes med Sprit eller Æter. Ampullen holdes under den følgende Procedure næsten vandret. Gennem Gummilukket anbringes 2 Kanyler: een skraat nedefra opefter, saa at Spidsen er klar af Serum, een skraat oppefra nedefter, saa at Spidsen ligger i Serum. Den første Kanyle skal kun tjene som Lufthul. Gennem den anden Kanyle opsuges Serum saa fuldstændigt som muligt i Sprojten, idet man søger at indskrænke Skumdannelsen i Sprojten til et Minimum. Derpaa tilsættes ca. 2 cc sterilt fysiologisk Saltvand med Saltvandssprojten, der i Forvejen er fyldt og lagt parat. Ampullen skylles forsigtigt med Saltvandet, der derpaa opsuges i Serumsprojten til det øvrige Serum. Skylningen og Opsugningen gentages yderligere 3—4 Gange, indtil man i Serumsprojten har ialt 10 cc Serumfortynding. Derpaa fjernes Skummet fra Serumsprojten, idet denne holdes lodret, og Stemplet føres *langsomt* op. Man passer noje paa, at der ikke gaar Serum unødigt til Spilde. Sker dette, f. Eks. ved at

Stemplet pludselig springer frem, maa man begynde forfra med en ny Ampul, efter at Serumsprøjten er skyllet gentagne Gange med fysiologisk Saltvand.

Serumsprøjten lægges let tilgængeligt parat.

4. *Grundig Haandvask* i rindende Vand for at fjerne ethvert Spor af Serum fra Hænderne.
5. *Venepunktur* i en Cubitalvene med grov Venekanyle. Der lægges en Staseslynge paa Armen *umiddelbart* før Punkturen. Blodet skal komme i Straale eller i hastig Draabefølge. Staseslyngen maa højst ligge $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ Minut og aftages, naar Glasset er $\frac{2}{3}$ fyldt. Naar Glasset er fyldt til ca. 1,5 cm fra Randen, gives det til en Assistent, der sætter Gummiproppen paa og vender Glasset 4—5 Gange i *roligt* Tempo for at blande Blodet med Oksalatet.

Man lader Kanylen ligge i Venen.

6. *Seruminjektion*. Serumsprøjten sættes paa Kanylen. Da det er afgørende, at Sprøjten slutter tæt til Kanylen, maa man omhyggeligt dreje Sprøjtespidsen fast i Kanylehovedet. Dette kræver selvsagt, at Kanylespidsen ligger godt anbragt i Venen, helst skudt noget op i denne. Serum injiceres i Løbet af 1—2 Minutter. Dersom man har Mistanke om, at noget Serum deponeres ekstravenøst, maa Forsøget straks kasseres. Dersom der kommer nogle faa Draaber fra Kanylehovedet, tælles de, saa at man har en Mulighed for at korrigere for Tabet. Gaar der flere end et Par Draaber til Spilde, maa Forsøget kasseres. Man noterer Tidspunktet for Seruminjektionens Afslutning.
7. *Blandingsbevægelser*. Forsøgspersonen foretager 10 dybe Knæbøjninger i roligt Tempo, gaar derpaa roligt frem og tilbage et Par Minutter.
Ved Dobbeltbestemmelse benyttes Tiden til at skylle Serumsprøjten med 4—5 Hold Saltvand og fylde den til næste Injektion (husk Punkt 4).
8. *Anden Venepunktur*. 5 Minutter efter Seruminjektionens Afslutning gøres Venepunktur (som Punkt 5), idet man anvender Forsøgspersonens modsatte Arm. Glasset med Blod vendes 4—5 Gange som det forrige. *Ved Dobbeltbestemmelse* lader man Kanylen ligge i Venen.

9. *Anden Seruminjektion.*

Ved Dobbeltbestemmelse gentages Punkt 6, 7 og 8. Blodprøven (Nr. 3) 5 Minutter efter anden Seruminjektion tages nu i den Arm, hvori den første Seruminjektion fandt Sted. Man punkterer om muligt en anden Vene eller eventuelt den samme Vene paa et andet Sted. For at undgaa Hæmatom kan man lade Forsøgspersonen trykke en Tampon fast mod Stedet for den første Seruminjektion, medens man foretager Venepunkturen.

10. Glassene med Blod maa ikke udsættes for Rystelser. Hæmatocritbestemmelsen og Udvindingen af Plasma bør ske saa hurtigt som muligt — i alt Fald i Løbet af 1—2 Timer. Hæmatocritbestemmelsen er beskrevet Pag. 43. Efter at denne er foretaget, centrifugeres Blodprøverne et Par Minutter, hvorefter Plasma føres over i et sterilt Glas med steril Pasteur-Pipette forsynet med Gummibold. Plasma skal anbringes i Fryseboks (-16° C.) saa hurtigt som muligt.

Nøjere Redegørelse for Apparaturet og dets Anvendelse.

I det følgende skal der gives en detailleret Fremstilling af de forskellige Remedier og deres Anvendelse ved Metodens Udførelse i Praxis. Der bliver herved ogsaa Lejlighed til at gennemgaa de Fejlkilder, som Undersøgeren maa være opmærksom paa ved Benyttelse af Metoden. Betydningen af de vigtigste Fejlkilder skal belyses med eksperimentelle Undersøgelser.

I. Apparaturet.

Ad 1 og 2. Sprøjterne er kogt i destilleret Vand i de tilhørende Metalæsker, hvori Sprøjterne opbevares, efter at Vandet er hældt fra. Man maa stadig sikre sig inden Brugen, at Serum-sprøjtens Stempel glider let.

Ad 6. Der anvendes rustfrie, veneslebne, ret grove Kanyler, der tillader Blodet at komme i Straale eller i hastig Draabefølge. Dette er nødvendigt for at kunne anvende tilstrækkelig kortvarig Stase, d. v. s. mindre end $\frac{3}{4}$ Minut. Kanylerne bør slibes mindst for hver 4.—5. Gang, de har været anvendt. Kanylerne tørsteriliseres før Brugen.

Ad 10. Der anvendes den af Gram angivne Staselynge be-

staaende af et Stykke blødt, elastisk Gummidræn med en Tøj-klemme fastgjort i den ene Ende.

Ad 11. Til Blodprøven anvendes samme Art Glas, som bruges til Indsendelse af Prøver til Wassermann's Reaktion paa Statens Seruminstitut. Et saadant Glas indeholder ca. 5,5—6 cc, naar det fyldes til 2—1,5 cm fra Randen. Glassene er forsynet med Gummiprøpper og er sterile indvendig.

Ad 13. Serumpræparatet og dets Behandling.

Det anvendte Serumpræparat, dets Tilberedning og Afmaaling er af afgørende Betydning for Metodens Anvendelighed og Nøjagtighed. Til det foreliggende Arbejde er der altid anvendt Difteri-Hesteserum. Man benyttede først det koncentrerede Serum 4/33. Dette er en Serumblanding med Proteinindhold paa 17,4 %, indeholdende 4100 AE pr. cc (Dosis 1 cc). Under Anvendelsen af dette Serum iagttoges overhovedet ikke nogen Gener hos Forsøgspersonerne, men man maatte forlade det, da der kun fandtes en begrænset Mængde deraf. Senere er anvendt følgende Præparater:

17/33 koncentreret Blandingsserum, 11,4 % Protein, 1900 AE pr. cc.

9/34 koncentreret Blandingsserum, 13,47 % Protein, 3525 AE pr. cc.

12/34 nativt Blandingsserum, 10,5 % Protein, 1550 AE pr. cc

Serum 17/33 (Dosis 2 cc) anvendtes kun i ret faa Tilfælde. Der iagttoges ikke nogen Gener efter dette Serum, men det blev ligesom det førstnævnte opbrugt. Man gik derfor over til at anvende Serum 9/34 (Dosis 1 cc), hvoraf der forefandtes tilstrækkelig Mængde. Hos 4—5 Kvinder af 15 Forsøgspersoner kom der imidlertid noget Ildebefindende og Hovedpine samme Dags Aften og i et Par Tilfælde samtidig Temperaturforhøjelse til omkring 38°. Alle Forsøgspersonerne var symptomfri næste Morgen. Efter disse Tilfælde bestemte man sig til atter at skifte Serum og valgte nu det native Serum 12/34 (Dosis 2 cc). Dette Serum er anvendt paa et stort Antal Difteripatienter og har her vist meget faa Bivirkninger ifølge de kliniske Iagttagelser. Med dette Serum er der udført en halv Snes Blodmængdebestemmelser, hvoraf de fleste er Dobbeltbestemmelser, og kun i eet Tilfælde indtraf der paa Injektionsdagen et let Ildebefindende, der var forsvundet næste Morgen og ikke ledsaget af Temperaturforhøjelse. Indtil videre er

dette Serum derfor bibeholdt. (Angaaende Serums Uskadelighed se iøvrigt Pag. 101).

Serum afmaales med en justeret 2 cc »Auslaufpipette« under sterile Kauteler paa Ampuller, der ialt kan rumme 3 cc, og som forsynes med et Gummilukke, der gaar ned omkring Ampullens Hals. Til Serum er sat 0,5 ‰ Kinosol. Efter Afmaalingen pasteuriseres Ampullerne 30 Minutter ved 56° og anbringes derpaa i Fryseboks (—16° C.), efter at nogle Prøver er taget fra til Sterilitetsprøver. Serum anvendes ikke, før disse har vist, at Serum er sterilt*).

Dersom Serum skal opbevares gennem længere Tid, er det vigtigt, at Opbevaringen sker i frossen Tilstand (—16° C.). Et Eksempel kan nævnes herpaa: Serum 4/33 indeholdt i Marts 1934 4100 AE pr. cc maalt ved gentagne Maalinger med varierende Testdosis. En Del af Serum opbevaredes i et Aar i en Temperatur af 2° C. og fandtes derefter at indeholde 3400 AE pr. cc ligeledes maalt gentagne Gange. Serum var paa dette Tidspunkt stadig sterilt. Opbevares Serum derimod som ovenfor nævnt i frossen Tilstand, holder det sig usvækket i flere Aar (se f. Eks. *Claus Jensen* (1933, § 53)).

For at opnaa en passende Antitoksintiter i Blodet ved Blodmængdebestemmelsen er det tilraadeligt at injicere mindst 3000 AE, hvilket oftest vil give et Antitoxinindhold paa 1—2 AE pr. cc Plasma. Anvendes en væsentligt lavere Dosis, kommer man ned paa saa lav en Antitoxinmængde i Forsøgspersonens Blod, at det naturlige Antitoxin oftere vil øve en forstyrrende Indflydelse paa Antitoxinmaalingen. Ved en lav Titer i Blodet maa Antitoxinmaalingen endvidere foretages med en mindre Testdosis end LR/300, hvilket igen vil give en mindre Nøjagtighed ved Bestemmelsen. Paa den anden Side bør der injiceres saa lille en Serum-mængde som muligt for at undgaa ubehagelige Bivirkninger. Endelig er det praktisk hele Tiden at holde Dosis paa nogenlunde samme Niveau for at lette Sammenligningen mellem Resultaterne og for at have de samme Grundbetingelser for Antitoxinets Udskillelse m. m. ved alle Forsøg. Der er derfor anvendt 1—2 cc af

*) Afmaalingen og Viderebehandlingen af Serum er udført med Serum-institutets rutinemæssige Teknik af Frk. *Clara Henningsen*, hvem jeg er megen Tak skyldig for den paalidelige Serumtilberedning.

de forskellige Sera, saaledes at der i denne Mængde fandtes 3—4000 AE.

Efter at Serum er færdigbehandlet i Ampuller, tages et Par af disse fra til nøjagtig Maaling af Serums Antitoxinindhold. Dette maales mindst 4 Gange paa forskellige Kaniner med Testdosis LR/300 eller LR/30. Dersom der er mindste Tvivl ved Af-læsningerne, gøres Maalingerne om. Maalingerne af Serum 9/34 og 12/34 ses angivet paa Pag. 52.

Ad 17. Der anvendtes en mættet Opløsning af neutraliseret, rensat og pulveriseret Kaliumoksalat i destilleret Vand, 30 g Kaliumoksalat til 100 g Vand.

Ad 18 og 19. Adrenalin og Coramin til Injektion bør have ved Haanden med Henblik paa uventede Bivirkninger som Følge af Overfølsomhed mod Serum. Ved ca. 120 Seruminjektioner paa ca. 65 Forsøgspersoner er disse Medicamina dog aldrig kommet i Anvendelse.

II. Nøjere Gennemgang af Fremgangsmaaden.

Ad 2. For at stabilisere Blodet forsynes Glassene til Blodprøverne med 1 Draabe mættet Opløsning af *Kaliumoksalat* ved Hjælp af en Draabepipette.

Anvendelsen af en Opløsning i Stedet for af Kaliumoksalat i Substans er foretrukket af forskellige Grunde. For det første lettes Doseringen. For det andet indtræffer der overordentlig sjældent nogen Hæmolyse ved Anvendelsen af mættet Kaliumoksalatopløsning i Mængdeforholdet 1 Draabe til 5—6 cc Blod, naar der iøvrigt sørges for, at Blodet ikke udsættes for Rystelser eller andre skadelige Paavirkninger. Ved Kaliumoksalat i Substans kan der derimod ret ofte optræde udtalt Hæmolyse.

Under Anvendelsen af Kaliumoksalatopløsningen er der kun forekommet en ganske svag Hæmolyse i et Par Prøver i hele Materialet. Da der altid forelaa 2 eller 3 Blodprøver fra samme Individ, kunde Hæmatocritbestemmelsen foretages i en ikke hæmolyseret Prøve. Hæmolysen har ikke i noget Tilfælde været af en saadan Grad, at den har kompromitteret Antitoxinmaalingerne.

Den Fejlkilde, der kunde opstaa ved en Fortynding af Blodet paa Grund af Tilsætning af Kaliumoksalatopløsningen, er uden praktisk Betydning, hvilket er paavist in vitro og omtalt Pag. 54.

I Stedet for Oksalat kunde der anvendes en Citratopløsning eller Hirudin (evt. Heparin).

Ved Anvendelsen af Citrat skulde man blande 9 Volumenenheder Blod med 1 Volumenenhed 3 % Citratopløsning og derefter korrigere for For-

tyndingen ved de efterfølgende Maalinger. Dette vilde medføre en Række besværlige Korrektioner, og Afmaalingen af Blodet og Citratopløsningen vilde i Praxis give større Anledning til Fortyndingsfejl end den anvendte Fremgangsmaade med 1 Draabe Kaliumoksalat.

Hirudin i Substans vilde være at foretrække fremfor Oksalat, men er opgivet paa Grund af Præparatets høje Pris. Hirudin i Opløsning frembyder ingen væsentlige Fordele fremfor den brugte Kaliumoksalatopløsning.

Ad. 3. Opsugningen af Serum i Sprøjten og dennes Indstilling.

For at kunne injicere en bestemt Mængde Antitoksin med stor Nøjagtighed har man valgt den beskrevne Fremgangsmaade. Det er hensigtsmæssigt at injicere Serum fortyndet (til 10 cc), dels af Hensyn til Blandingen med Blodet, dels da man herved opnaar, at Tabet af Antitoksin ved Spild under Injektionen formindskes proportionalt med Fortyndingsgraden. Et ukontrollabelt Spild paa blot ca. 2 Draaber ufortyndet Serum vilde betyde en væsentlig Fejl, naar hele den anvendte Mængde Serum er 1 cc. Serum er imidlertid ikke holdbart i længere Tid i vandig Fortynding ved Stuetemperatur. Fortyndingen skal altsaa foretages paa Stedet for Blodmængdebestemmelsen. Da Afmaaling af 1 cc med en 10 cc Rekordsprøjte er langt unøjagtigere end Afmaaling med en justeret Pipette, og da steril Afpipettering vilde være vanskelig at gennemføre i Praxis, har man foretrukket den beskrevne Teknik.

Ved de gentagne Skylninger af Ampullen med Opsugning af Skyllévædsken opnaar man at faa bragt den Serumængde, der findes i Ampullen, kvantitativt over i Sprøjten.

En Fejlkilde, der imidlertid maa tages Hensyn til, er Tabet ved Fjernelsen af Skum fra Sprøjten. For at afgøre Størrelsen af dette Tab er der udført en Række Maalinger ved Vejning af Sprøjten for og efter Fjernelsen af Skummet. Fjernelsen er ved disse Forsøg foretaget hurtigt og uden større Omhu end den, der er anvendt ved selve Blodmængdebestemmelsen. Resultaterne ses i Tabel 7.

Ved at anvende det i Tabel 7 angivne Middeltal, d. v. s. en Korrektion paa 3,43 %, begaas en Fejl, der højst andrager ca. 1 % af det injicerede Volumen (10 cc) og i de fleste Tilfælde er betydeligt mindre.

Et andet Tab, for hvilket der maa korrigeres, foraarsages af det døde Rum i Sprøjte + Kanyle. Der er til samtlige Forsøg

Tabel 7.

Tab ved Fjernelse af Skum fra en Recordsprøjte med 10 cc Serumfortynding.

Forsøg Nr.	Tab i mg.
1	280
2	300
3	300
4	300
5	300
6	310
7	340
8	400
9	450
10	450
Middeltal: 343	

anvendt *samme* Sprøjte, og alle de anvendte Kanyler er saa vidt muligt ens. Det døde Rum for denne Sprøjte med Kanyle er ved Vejning bestemt til 0,15 g, d. v. s. 1,5 % af de injicerede 10 cc. *Den samlede Korrektion bliver altsaa 5 %, der derfor skal trækkes fra alle injicerede Antitoksinmængder. Denne Korrektion er udført i samtlige refererede Resultater.*

Ved Anvendelse af en anden Sprøjte eller Kanyletype vil det være rigtigst at bestemme Størrelsen af det døde Rum. Absolut nødvendigt er dette dog ikke, da det er smaa Tal, det drejer sig om. En Vejningsbestemmelse foregaar lettest ved at afbalancere den tørre Sprøjte med paasat Kanyle paa en Vægt, der kan veje med ialfald ± 10 mg's Nøjagtighed. Derpaa fyldes Sprøjten med destilleret Vand, der atter udstødes, hvorpaa Sprøjte og Kanyle aftørres omhyggeligt udvendigt og atter vejes. Den fundne Vægtforøgelse angiver det døde Rums Størrelse.

Som en yderligere Kontrol for den anvendte Teknik med Hensyn til Afmaaling af Serum og Opsugning fra Ampullen er der anstillet en Række Forsøg ved Hjælp af Antitoksinmaalinger. Forsøgene er udført paa den Maade, at der i Ampuller nøjagtig Mage til de rutinemæssigt anvendte er afmaalt 0,5 cc Serumfortynding svarende til 5 AE. Derpaa er denne Serummenge opsuget paa den beskrevne Maade og udstødt i en 50 cc justeret Maalekolbe, der derpaa er fyldt op med Stødpudesaltvand, hvorpaa Antitoksintiteren af denne Fortynding er maalt. Dersom der ikke havde fundet noget Tab Sted under Proceduren, skulde Fortyndingens Titer være 0,10 AE pr. cc. Dette Forsøg er gentaget

8 Gange, hvorpaa de 8 Prøver er maalt tillige med den Serumfortynding, der afmaaltes paa Ampullerne, paa samme Kanin. Nu maa det forud bemærkes, at da den dobbelte Middelfejl paa Antitoksin-Maalemetoden er ca. 6 %, kan den her beskrevne Teknik ikke give en nojagtig Oplysning om Tabets Størrelse, men man kan herved faa at vide, om der eventuelt skulde være overset en eller anden betydende Fejlkilde. Resultaterne af Forsøgene er anført i Tabel 8.

Tabel 8.

*Undersøgelse af Tabet ved Opsugning fra Ampuller af en afmaalt Serum-
mængde.*

Forsøg Nr.	AE pr. cc Serumfortynding (Calc. Værdi: 0.10 AE pr. cc)	Procentvis Tab ved Opsugningen
1	0.092	8 %
2	0.095	5 %
3	0.095	5 %
4	0.095	5 %
5	0.095	5 %
6	0.10	0
7	0.10	0
8	0.10	0
		Middeltal: 3.5 %

Af Tabel 8 ses, at det gennemsnitlige procentvise Tab ved Opsugningen er 3,5 %, bestemt ved Hjælp af Antitoksinmaalinger. I Betragtning af denne Maalemetodes ovenfor omtalte Maafejl maa dette Resultat siges at være i god Overensstemmelse med det ved Vejningsforsøgene fundne Tal paa 5 %.

Forsøgene i Tabel 8 viser, at den beskrevne Teknik er anvendelig.

Ad 4. Haandvask.

Dette Punkt er af afgørende Betydning, idet det er indlysende, at der kun kræves Forurening med en ganske ringe Mængde Serum (f. Eks. 1/100 cc = 40 AE) for at gøre Blodprøverne ubrugelige.

At denne Fejlkilde har praktisk Betydning afsløredes under en Serieundersøgelse*) paa Statens Seruminstitut. Der blev taget Blodprøver af Dif-

*) Claus Jensen, Erin Madsen og Marie Werner: »Om Forekomsten af naturligt Antitoksin i Blodet hos Difteripatienter ved Sygdommens Begyndelse« (i Tryk).

teripatienter ved Sygdommens Begyndelse for at undersøge eventuelt Indhold af »naturligt« Antitoksin i disse. Blodprøverne blev oftest taget umiddelbart før Serumbehandlingen af de behandlende Læger, der imidlertid ikke var blevet specielt instrueret om den ovennævnte Fejlkilde. Det viste sig da, at et ikke ringe Antal af de første Blodprøver maatte kasseres, da man med Sikkerhed kunde paaavise, at enkelte af disse maatte være blevet tilblandet ubetydelige Mængder af det terapeutiske Serum. Denne »Forurening« af Blodprøverne med det meget antitoksinrige terapeutiske Serum (2000—4000 AE pr. cc) er efter al Sandsynlighed sket ved, at Operatøren har faaet Spor af dette paa Fingrene *ved Fylkning af Serumsprøjten*. Det viste sig nemlig, at denne ofte var foretaget før Blodtagningen, for at Injektionen af Serum kunde ske gennem samme Kanyle, som var anvendt ved Blodtagningen.

Erfaringerne har altsaa vist, at det ikke er overflødigt, at den tilsyneladende selvfølgelige Forholdsregel understreges: *grundig Haandvask i rindende Vand er ubetinget nødvendig, efter at man har været i Berøring med Ampuller, Sprøjter, Kanyler eller lign., der har været anvendt til antitoksinholdigt Serum.*

Ad 5. Venepunktur.

Til Venepunkturen anvendes kortvarig Stase, d. v. s. mindre end $\frac{3}{4}$ Minut. Dersom man vil undgaa Anvendelse af Stase, maa Blodet tages med Sprøjte. Dette er upraktisk ved Udførelse af flere Prøver i Træk, da nogle af Blodprøverne indeholder ret store Mængder Antitoksin og andre intet. Man maa derfor have et ret stort Antal Sprøjter til Disposition i tørret Tilstand, da en hurtig foretaget Skylning ikke giver nogen Garanti for, at der ikke bringes en ringe Mængde Antitoksin over i de Blodprøver, der tages før Seruminjektionen. Af praktiske Grunde er derfor Venepunkturen med grov Kanyle og kortvarig ($\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ Minut) Stase foretrukket. En Stase som den anvendte giver ikke Anledning til nogen Forandring i Blodets Vædskeindhold, hvilket fremgaar af de i Tabel 9 anførte Forsøg. Det maa pointeres, at dersom Blodprøvetagningen ikke straks lykkes i det angivne Tempo (Straale eller hastig Draabefølge), maa den tagne Prøve kasseres, og Venepunkturen gentages.

Ad 6. Seruminjektionen.

Denne foretages i Løbet af 1—2 Minutter. Med den anvendte Dosis af fortyndet Serum er der aldrig iagttaget nogen Gene ved Injektion i dette Tempo.

Tabel 9.

Sammenligning mellem Erythrocytvolumenprocent i Blod taget fra Armvene med kortvarig Stase og i Blod taget uden Stase.

Forsøg Nr.	Blod taget med sædvanlig kortvarig Stase ($1\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ M.)		Blod taget uden Stase.	
	obs.	Midd.	obs.	Midd.
Erythrocytvolumenprocent.				
1	45.0	45.3	45.0	45.0
	45.5		45.0	
2	44.3	44.2	44.3	44.2
	44.0		44.0	
3	42.5	42.5	42.5	42.8
	42.5		43.0	
4	43.5	43.5	43.5	43.5
	43.5		43.5	
5	46.0	46.0	46.0	46.0
	46.0		46.0	

En Forsøgsperson var serumbehandlet for Difteri ca. 10 Aar tidligere, men heller ikke i dette Tilfælde kom der nogen Gener under eller i Tilslutning til Seruminjektionen, ligesom der ikke optraadte Serumexanthem senere.

Ad. 7. Blandingsbevægelser.

Betydningen af Blandingsbevægelser er først paapeget af Lindhard (1926), se Pag. 25. En mangelfuld Blanding vil efter Lindhard's Iagttagelser væsentligst forårsages af Stagnation i Underekstremiteternes Vener. Ud fra dette Synspunkt er de i nærværende Arbejde anvendte Blandingsbevægelser valgt.

For at opnaa en god Tømning og Cirkulation i Underekstremiteternes Vener er en passende aktiv Muskelvirksomhed af Underekstremiteternes Muskulatur den Fremgangsmaade, der vilde falde naturlig ud fra en fysiologisk Betragtning. Man har derfor ladet Blandingsbevægelserne bestaa i 10 dybe Knæbøjninger i roligt Tempo efterfulgt af et Par Minutters rolig Gang. Der kommer herved en fuldstændig Blanding, hvilket fremgaar af de Pag. 80 anførte Forsøg med gentagne Blodprøver. Den gode Overensstemmelse, der er fundet ved 3-dobbelte Blodmængdebestemmelser med 1—2 Døgn's Mellemrum, viser tillige, at Blandingen har været god, idet det er usandsynligt, at der i Underekstremiteterne skulde være en stagnerende Blodmængde af praktisk talt samme Størrelse ved 3 Forsøg med 1—2 Døgn's Mellemrum.

Wollheim har i de senere Aar gjort Blodmængdebestemmelser uden at anvende Blandingsbevægelser og undersøger Individerne, medens disse ligger ned og har befundet sig i fuldstændig Ro i mindst $\frac{1}{2}$ Time. *Wollheim* finder dog en Forøgelse af den cirkulerende Blodmængde ved ret lette legemlige Anstrengelser, og dette tyder i nogen Grad paa, at Blandingsbevægelser er at foretrække, da den nævnte Stigning i Blodmængden med en vis Sandsynlighed er opstaaet ved, at en bedre Blanding med hele den cirkulerende Blodmængde er opnaaet. Det skal her bemærkes, at man i det foreliggende Arbejde ønsker at bestemme saa stor en Del som muligt af den faktisk tilstedeværende Blodmængde, som cirkulerer under normale Forhold — hvorunder lette legemlige Anstrengelser maa henregnes.

En Depotvirksomhed af Milten og eventuelle andre Organer (se Pag. 37) kunde tænkes at virke forstyrrende paa Blodmængdebestemmelsen ved Anvendelse af for kraftige Blandingsbestemmelser. De her anvendte Blandingsbevægelser har dog ingen Indflydelse paa Erythrocytvolumenprocenten hos normale oppegaaende Mennesker, hvilket fremgaar af de i Tabel 10 anførte Forsøg. De smaa Variationer, der ses, ligger spredt til begge Sider og overskrider ikke Hæmatocritbestemmelsens Maalefejl ($\pm 0,5\%$).

Tabel 10.

Bestemmelse af Erythrocytvolumenprocent hos normale Mennesker før og efter Blandingsbevægelser. (10 Knæbøjninger, rolig Gang et Par Minutter, ialt 5 Minutter imellem de 2 Blodprøver.) Blodtagning i Cubitalvene uden Anvendelse af Stase.

Forsøg Nr.	Før Blandingsbevægelser		Efter Blandingsbevægelser	
	obs.	Midd.	obs.	Midd.
Erythrocytvolumenprocent.				
1	40.0	39.8	40.0	40.0
	39.5		40.0	
2	42.5	42.8	42.2	42.5
	43.0		42.8	
3	43.8	43.9	44.0	44.0
	44.0		44.0	
4	43.5	43.5	43.5	43.8
	43.5		44.0	
5	46.0	46.0	45.5	45.8
	46.0		46.0	

Ad 8. 2den Blodprøve.

For at sikre en fuldstændig Blanding af Serum og Blod lader man som tidligere nævnt 5 Minutter hengaa fra Seruminjektionen til anden Blodprøve. Tidsrummet for Tilførslen af det anvendte Stof til Blodtagningen har været varieret af forskellige tidligere Forfattere, fra 3 Minutter (*Haldane*) til 20 Minutter (*v. Behring*). Senere Forfattere har langt overvejende anvendt en Blandingstid paa 5 Minutter, som ogsaa er anvendt i det foreliggende Arbejde. En nærmere Begrundelse af Rigtigheden heraf er anført Pag 80 og flg., hvor saavel Muligheden for et Fald af Antitoksiteren i Blodet som den ensartede Blanding diskuteres.

Ad 9. Dobbeltbestemmelse.

For en stor Del af Materialets Vedkommende er der anvendt Dobbeltbestemmelser med 5 Minutters Mellemrum. Dette har den store praktiske Fordel, at anden Blodprøve gør det ud for saavel »5 Minutter efter Seruminjektion I« som »før Seruminjektion II«. Paa denne Maade faar man dels den dobbelte Nytte af en enkelt Antitoxinmaaling, dels er det muligt paa Forhaand at beregne det omtrentlige Antitoxininndhold i Proverne før og efter den anden Seruminjektion. Dette er ikke muligt i samme Grad ved Dobbeltbestemmelser med 1—2 Dogns Mellemrum, da der er en Del Variation af den Mængde Antitoxin, der forsvinder fra Blodbanen i Lobet af 24—48 Minutter.

Ved Dobbeltbestemmelse med 5 Minutters Mellemrum kan man med Held beregne Antitoxininndholdet for begge Prøverne og kan som Folge heraf straks foretage den nøjagtige Titring. Herved spares den Tid, som en forelobig, grov Maaling tager (2—3 Dogn). Endvidere kan den samme Hæmatocritbestemmelse anvendes ved begge Blodmængdemaalinger, og ved Sammenligning af disse vil den Fejl, der knytter sig til Hæmatocritbestemmelsen, derfor bortelimeres.

Grundlaget, for at en Dobbeltbestemmelse med 5 Minutters Mellemrum er tilladelig, hviler paa den Antagelse, at der ikke forsvinder noget Antitoxin af Betydning i Tidsrummet 5—10 Minutter efter den første Seruminjektion. At denne Antagelse er berettiget, fremgaar af Udskillelsesforsogene, der er omtalt Pag. 80 og flg., samt af den gode Overensstemmelse, der er fundet

ved en Række Dobbeltbestemmelser. Et Antitoksinsvind i det nævnte Tidsrum vilde medføre, at den anden Bestemmelse systematisk gav en større Blodmængde end den første, men en saadan systematisk Afvigelse foreligger ikke.

Som Følge af de gunstige Erfaringer, der er gjort med Dobbeltbestemmelser med 5 Minutters Mellemrum, maa denne Metode anbefales som Normalmetode ved Blodmængdebestemmelser, idet der herved opnaas en effektiv Kontrol for rigtig Udførelse af Seruminjektion, Blodtagning etc.

KAPITEL V.

DET PASSIVT TILFØRTE DIFTERI-ANTITOKSINS BLANDING MED BLODET OG DETS UDSKILLELSE HERFRA I DEN FØRSTE TID EFTER INJEKTIONEN.

Tidligere Undersøgelser.

Anvendeligheden af Difteri-Antitoksin som Middel til Blodmængdebestemmelse afhænger i væsentlig Grad af 2 Ting: Blandingen af det antitoksiske Serum med hele Blodmængden og den Hastighed, hvormed Antitoksinet forsvinder fra Blodbanen efter Injektionen.

Begge disse Betingelser er kun meget sparsomt undersøgt af tidligere Forfattere. *v. Behring* (1912) meddelte et Forsøg paa en Kanin, der behandlede intravenøst med antitoksisk Tetanus-serum (Hesteserum). Antitoksintiteren i Blodet undersøgte derpaa med nogle Minutters Mellemrum. Herved fandtes ikke noget Svind af Antitoksin i de første 40 Minutter, men et Svind paa 2—3 % 60 Minutter efter Injektionen. *v. Behring* sluttede heraf, at Tetanus-Serum egner sig godt til Blodmængdebestemmelse, men hæftede sig ikke ved det Fænomen, at Antitoksintiteren holdt sig konstant de første 40 Minutter. Dette maa betegnes som et meget ejendommeligt Fund, da man ved, at der hos Kaniner i Lobet af 24 Timer vil udskilles en betydelig Brokdel af den injicerede Antistofmængde, nemlig ca. 50 % (*Glenny & Hopkins* (1923) og *Erin Madsen* (1934)).

Culbertson (1933) undersøgte Koncentrationen af Præcipitin i Blodet af Kaniner 5, 15 og 60 Minutter efter intravenøs Injektion af »anti-crystallized-egg-albumin-serum«. Ved Forsøg paa 24 Kaniner paavistes der i 7 Tilfælde ikke nogen Udskillelse af Antistoffet i de første 15 Minutter efter Injektionen og i 6 andre Tilfælde ingen Udskillelse i de første 60 Minutter.

Disse Detailler ved Antistofudskillelsen frengaar af *Culbertson's* Forsøgsprotokol (1.c. table 1, pag. 123), men *Culbertson* beskriver dem ikke nærmere og gør ikke opmærksom paa det ejendommelige i denne Udskillellesmetode, der frembyder Lighed med Resultatet af v. *Behring's* Kaninforsøg: en særlig langsom — eller ingen — Udskillelse af det passivt tilførte Antistof i de første Minutter efter Injektionen. Det maa bemærkes, at *Culbertson* anvendte homologt Serum, medens v. *Behring* anvendte heterologt.

En Udskillelse af intravenøst injiceret Antitoxin til Lymfen blev paavist hos Hunde af *Ransom* (1900). v. *Behring* (1912) fandt, at den udskilte Mængde kun udgjorde en betydningsløs Brøkdelen af den injicerede Mængde (se Pag. 22).

Freund & Whitney (1929) injicerede homologt, agglutininholdigt Serum intravenøst paa Kaniner og fandt, at 5 Minutter efter Injektionen havde Leverlymfen en Antistofkoncentration, der var ca. 10—15 % af Koncentrationen i Dyrets Serum. Lymfe fra de øvrige Gebeter indeholdt langt mindre Antistof.

Hos Hunde har *Heidenhain* (1891) fundet 0.445 cc Lymfe fra ductus thoracicus pr. Minut og kg Legemsvægt, hvilket er Gennemsnitsværdien af Forsøg paa 78 Hunde.

Den Mængde Lymfe, der produceres hos Mennesker i 5 Minutter, er efter *Noel-Paton* (1890) og *Munk & Rosenstein* (1891) ringe — overstiger næppe ca. 10 cc.

Efter de foreliggende Undersøgelser maa man antage, at den Mængde Antitoxin, der fra Blodbanen gaar over i Lymfen i Løbet af de første 5 Minutter efter en intravenøs Injektion af antitoksisk Serum, er uden praktisk Betydning for Blodmængdebestemmelsen.

Waterfield (1931) undersøgte Proteinerne i Blodet hos Forsøgspersoner, der stod op i ca. 40 Minutter efter at have ligget ned i nogen Tid. Der fandtes en Vædskeudtræden fra Blodet til Underekstremiteterne, og samtidig steg Globulinkoncentrationen i Blodet, medens Albuminkoncentrationen holdt sig nærmest uforandret. *Waterfield* konkluderede »that the capillary wall is only partially impermeable to plasma protein, and further that its impermeability is more or less limited to the globulin fraction.«

Denne relative Impermeabilitet af Serumglobulinet tyder

paa, at Antitoksin, hvad Udskillelsen angaar, er et særlig velegnet Stof til Blodmængdebestemmelse, da Antitoksinet er knyttet til Serumglobulinerne. (Pick (1902)).

De vigtigste Oplysninger om Antitoksins Anvendelighed til Blodmængdebestemmelse er dog at søge i Variationer i Antitoksintiteren i Blodplasma i Tiden lige efter Injektionen.

Egne Undersøgelser.

Antitoksintiteren i Blodet kort Tid efter Seruminjektionen er undersøgt i en Række Tilfælde, men inden man gaar over til disse Forsøg, skal der til Orientering kort omtales nogle Undersøgelser over Antitoksintiteren i Blodet længere Tid efter Injektionen.

Faldet i Antitoksintiteren i Blodplasma i de første 24 Timer efter intravenøs Seruminjektion paa 10 normale Mennesker ses i Tabel 13.

Tabel 13.
Udskillelse af Antitoksin fra Blodet i de første 24 Timer efter intravenøs Injektion.
10 normale Mennesker.

23.2 %
29.1 %
31.1 %
31.1 %
34.7 %
35.0 %
37.5 %
38.1 %
42.9 %
50.0 %
Middeltal: 35.3 %

I Lobet af 24 Timer forsvinder der mellem 23.2 og 50 % af det intravenøst injicerede Antitoksin (3—4000 AE). Middeltallet er 35.3 %.

For at give et Indtryk af den videre Udskillelse af Antitoksin er Fig. 3 anført. Denne viser øverste og nederste Grænse for Antitoksintitrene i Serum fra Blod af 5 Difteritipatienter, der blev behandlet med Serum intravenøst og fra 5, der fik Serum intramuskulært. Der blev taget Blodprøve hver Dag i ca. 8 Dage, derpaa hver anden Dag og efterhaanden 3.—5. Dag i 5—6 Uger. Antitoksintitrene (AE pr. cc Serum) blev multipliceret med »Totalkonstanten«, $T_k = \frac{\text{Legemsvægt i Gram}}{\text{injiceret Antal AE}}$

Det injicerede Antal AE er sikkert noget unøjagtigt paa Grund af, at de terapeutiske Difterisera opgives med en ca. 10—20 % lavere Titer end den virkelige, for at et eventuelt Tab ved længere Tids Lagring skal være dækket. Hertil kommer Spild ved Opsugning af Serum i Sprøjten og ved Injektion etc.

Efter Korrektion med Tk falder de forskellige Patienters Titre dog ret tæt sammen, hvilket viser sig ved, at »Bæltet« i Fig. 3 er relativt smalt. I Fig. 3 er de korrigerede Titre optegnet logaritmisk. (De højeste og de laveste Værdier er tegnet op, medens de mellemliggende Kurver er udeladt.)

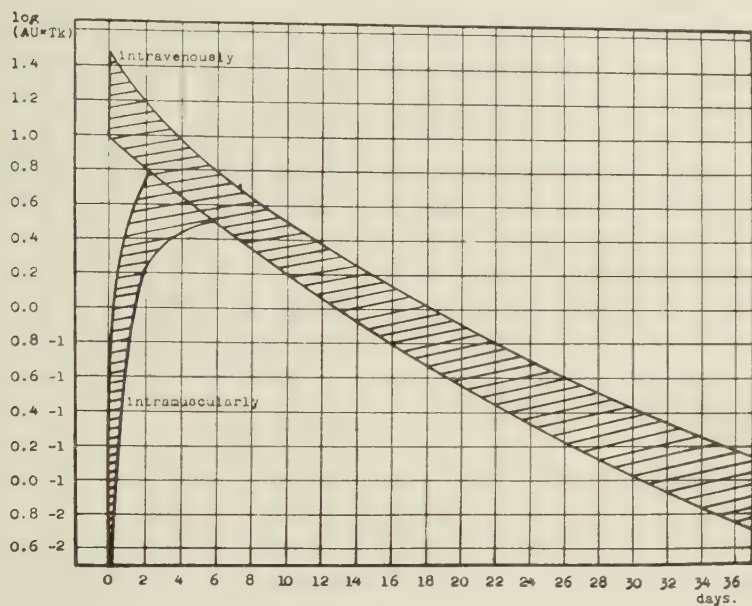


Fig. 3.

Ved Hjælp af Fig. 3 kan man bestemme den omtrentlige Antitoksintiter i Blodet fra et Menneske, der er behandlet med Difteriantitoxin, paa alle Tidspunkter indtil 36 Dage efter Injektionen: man opsøger paa Fig. 3 den øverste og nederste Værdi paa den ønskede Dag, tager Antilogaritmen til Værdierne, dividerer med Tk, der beregnes som ovenfor nævnt, og har da de sandsynlige Grænser for den ønskede Titer. Der henvises iøvrigt til et tidligere Arbejde (*Erin Madsen, 1936*).

For at undersøge saavel Blandingen som Svindet af Antitoxinet i den første Time efter Seruminjektionen er der gjort Forsøg paa 6 Mænd og 6 Kvinder. Forsøgene er udført paa samme Maade hos alle 12 Personer. Det havde været ønskeligt at fremlægge et større Materiale. Grunden, til at et saadant ikke

er fremskaffet, er i første Række Hensynet til Forsøgspersonerne, idet Forsøgene er forbundet med ret betydelige Gener, da hver Person foruden Tilførsel af Serum maa udsætte sig for 7 Venepunkter i Løbet af en Time. Navnlig de sidste Punkturer kan selsagt være noget besværlige paa Grund af Hæmatomdannelse. Endvidere viste Materialet paa 12 Personer saa stor Ensartethed, at man ikke kunde vente, at en Forøgelse af Materialet til f. Eks. det dobbelte vilde give væsentlig bedre Oplysninger.

Forsøgene er udført ganske som en sædvanlig Blodmængdebestemmelse. De sædvanlige Blandingsbevægelser er foretaget af Forsøgspersonen, og der er derefter taget Veneblod (Oksalatblod) henholdsvis 5, 10, 20, 30, 45 og 60 Minutter efter Seruminjektionen — hos enkelte tillige 2 og 3 Timer efter. Seruminjektionen er gjort i venstre vena mediana cubiti, de 2 følgende Venepunkturer er udført i højre Armvene, de følgende skiftevis i venstre og højre.

Da der foreligger tidligere Undersøgelser (*Fleischer-Hansen*, 1928 og *Holbøll*, 1928), der tyder paa, at Blanding af injiceret Farvestof med Blodet ikke foregaar lige let hos Mænd og Kvinder, skal de to Køn omtales hver for sig.

1. Mænd.

Forsøgsresultaterne er opført i Tabel 11, hvor Antitoksintitrene er opstillet, samt i Tabel 12, hvor det procentvise Svind af Antitoksinet fra Blodbanen er angivet.

Der ses ingen paaviselig Formindskelse af Antitoksintiteren hos nogen af Forsøgspersonerne i Løbet af de første 20 Minutter. Hos tre er der et tydeligt Svind 30 Minutter efter, hos to 45 Minutter efter og hos een 60 Minutter efter Seruminjektionen. Der findes altsaa som venteligt en vis individuel Variation af det Tidsrum, der hengaar, inden der indtræffer et paaviseligt Fald i Antitoksintiteren. Tidsrummet er dog hos alle større end 20 Minutter.

En saadan Konstans af Antitoksintiteren ved Blodprøver fra forskellige Vener 5—20 Minutter efter Injektionen tyder med overvejende Sandsynlighed paa, at *der foreligger en fuldstændig ensartet Blanding af Serum med den cirkulerende Blodmængde i Løbet af 5 Minutter.*

Tabel 11.

Antitoksintiteren i Blodet i de første Timer efter intravenøs Injektion af 3—4000 AE.

Normale Mænd.

Nr.	40	41	42	43	44	45
Vægt i kg	62.9	63.0	81.0	71.5	57.5	68.5
Alder	20	25	25	29	19	19
Erythrocytv. %	43.7	47.0	46.0	42.0	46.0	42
Serumdosis (AE)	3900	3610	3610	3610	2950	2950
<i>AE pr. cc Plasma.</i>						
Før Injektion	0,02*)	0.08	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
5 Min. efter	1.7	1.5	1.25	1.25	1.10	
10 » »	1.7	1.5	1.25	1.25	1.10	0.80
20 » »	1.7	1.5	1.25	1.25	1.10	0.80
30 » »	1.6	1.4	1.25	1.25	1.05	0.80
45 » »	1.5	1.4	1.10	1.25	1.00	0.71
60 » »	1.5	1.4	1.10	1.18	1.00	0.71
2 Timer »		1.33	1.10	1.10		
3 » »	1.4					

Tabel 12.

Antitoksintiteren i Blodet i de første Timer efter intravenøs Injektion af 3350 AE udtrykt i Procent af Titeren 5 Minutter efter Injektionen.

Normale Mænd.

Nr.	40	41	42	43	44	45	Middel
5 Min. efter	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		100.0
10 » »	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
20 » »	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
30 » »	94.1	93.3	100.0	100.0	95.5	100.0	97.2
45 » »	88.2	93.3	88.0	100.0	90.9	88.8	91.5
60 » »	88.2	93.3	88.0	94.4	90.9	88.8	90.6
2 Timer »		88.7	88.0	88.0			88.2
3 » »	82.4						

Betragter man Middeltallene for Antitoxinudskillelsen hos alle 6 Forsøgspersoner, finder man 30 Minutter efter Seruminjektionen et Svind paa ca. 3 %, 45 Minutter efter: ca. 8 %, 60

*) I Forsøg Nr. 40 er Maalingerne udført paa Serum, i de øvrige Forsøg paa Plasma.

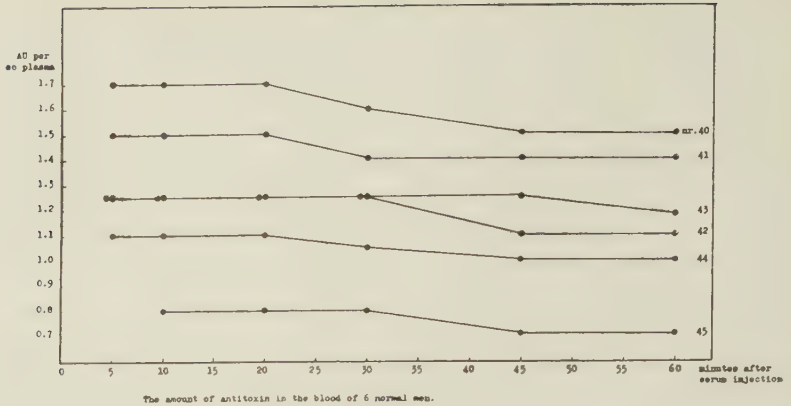


Fig. 4.

Minutter: ca. 9 % og 2 Timer: ca. 12 %. Alt omregnet i Forhold til Antitoksintiteren 5 Minutter efter Injektionen.

Forsøgene Nr. 40—46 over Svindet i den første Time efter Injektionen er fremstillet grafisk i Fig. 4 og Fig. 5.

Ved at betragte Kurverne i Fig. 4 ser man overalt et karakteristisk Forløb: efter et fuldstændig vandret Plateau de første 20—45 Minutter kommer der et Fald, der først er hurtigt og derpaa bliver langsommere. Kurven over Middeltallene af det procentvise Fald af Antitoksintiteren ses paa Fig. 5. Ogsaa denne Kurve viser ganske tydeligt de nævnte Ejendommeligheder. Ved at anbringe Værdien for 2 Timer med den rette Abscisse ses det,

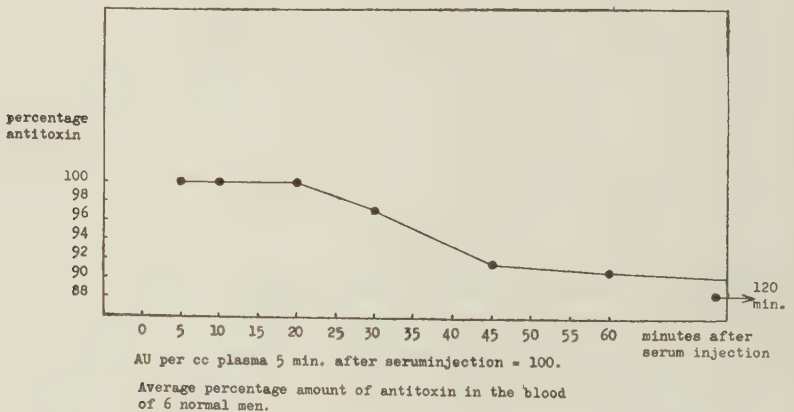


Fig. 5.

at Partiet af Kurven mellem 60 Minutter og 2 Timer danner en naturlig Fortsættelse af det foregaaende Parti.

Efter tidligere Undersøgelser over Antitoksinets Forsvinden fra Blodbanen i Løbet af de første Dage og Uger efter Seruminjektionen (*Th. Madsen, 1923* og *Erin Madsen, 1936*) vil man

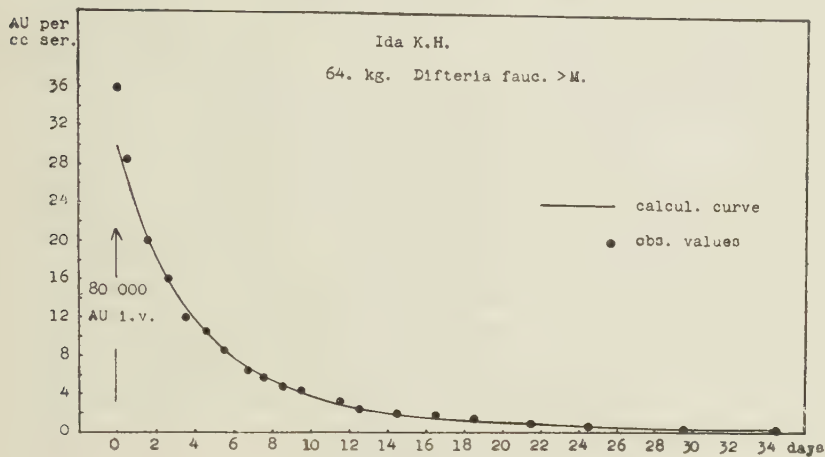


Fig. 6.

vente et Fald af Antitoksinkurven, der først er hurtigt, derpaa jævnt aftagende bliver langsommere og nærmer sig asymptotisk til 0-Linien i Løbet af 5—6 Uger eller mere. Et Eksempel herpaa ses i Fig. 6.

Begyndelsen til at saadant Forløb iagttoges ogsaa ved Forsøgene, der her er beskrevet, over den første Times Svind af Antitoxin, men det *begynder først efter en Latenstid paa 20—45 Minutter.**)

Denne Latenstid er i Overensstemmelse med de tidligere omtalte Kaninforsøg af *v. Behring* og *Culbertson* (Pag. 76).

Naar man vil diskutere Rigtigheden af det omtalte Fund af en »Latenstid« for Begyndelsen af Antitoksinets Forsvinden fra Blodbanen, maa man først undersøge, om Fænomenet kunde skyldes unøjagtige Antitoxinmaalinger. Det, der har Interesse i denne Forbindelse, er den relative Størrelse af Værdierne hos

*) Ved Latenstiden for Antitoksinets Udskillelse fra Blodbanen forstaas her blot, at Udskillelsen er saa ringe, at den ikke kan maales.

hvert enkelt Individ. Den absolutte Størrelse faar kun Indflydelse paa Kurvernes Niveau og ikke paa deres Form og er ligeledes uden Indflydelse paa Kurven over det procentvise Fald (Fig. 5). Antitoksinmaalingerne i disse Forsøg er udført saaledes, at Proverne fra samme Individ altid er maalt paa samme Kanin. Der opnaas herved som fremhævet af *Claus Jensen* en Forbedring af Nøjagtigheden med Hensyn til Provernes indbyrdes Størrelsesforhold. I de Tilfælde, hvor der har været mindste Tvivl om Aflesningen, er samtlige Prover fra vedkommende Individ maalt om paa en anden og oftest tillige paa en tredje Kanin. Idet man holder Middelfejlsbestemmelserne paa Maalemetoden i Erindring (se Pag. 51), maa det herefter betegnes som meget usandsynligt, at det nævnte ejendommelige Forlob af Kurverne er fremkommet som Følge af Maalefejl, navnlig da denne Maalefejl i saa Fald skulde vise sig paa samme Maade hos alle 6 Individer.

Tilbage staar Spørgsmaalet om Aarsagen til Latenstiden, men dette maa her lades ubesvaret. Der kunde fremsættes en Række Hypoteser, men noget Holdepunkt for Rigtigheden af disse kan ikke fremlægges. Man maa for Øjeblikket indskrænke sig til at konstatere Tilstedeværelsen af Fænomenet.

Betragter man Kurven over det procentvise Fald (Fig. 5) i Tiden efter 20 Minutter, finder man som nævnt en Form af Kurven, der stemmer overens med det, man vilde vente efter Kendskabet til den senere Udskillelse (Fig. 6). Dersom man tænker sig de fundne Tal for 2 og 3 Timer, samt Gennemsnitstallet for 24 Timer (65,5 %) anbragt paa de tilsvarende Punkter langt til højre for de optegnede Værdier, vil man se, at Retningen af Kurven peger mod de nævnte senere Punkter. (Da det kun drejer sig om et groft Skøn, er der ikke fremstillet nogen Kurve).

Paa Basis af ovenstaaende kan man altsaa fastslaa, at Difteriantitoksinets Forsvinden fra Blodbanen sker saa langsomt i Tidsrummet fra 5—20 Minutter efter Seruminjektionen, at Antitoksinet maa betegnes som velegnet til Blodmængdebestemmelse. Det er usandsynligt, at Kurven i Tidsrummet 0—5 Minutter skulde fremvise et stejlt Fald for derpaa pludseligt at forløbe vandret. Selv om man alligevel tænker sig Muligheden af et saadant Initialtab umiddelbart efter Injektionen og afsluttet i Løbet af 5 Minutter, vilde man dog efter Kurvens øvrige Forlob være

berettiget til at slutte, at det ikke kunde dreje sig om mere end nogle faa Procents Tab. Dersom der eksisterer et Initialtab af Betydning, maa man tænke sig det fremkommet, ved at visse Celler straks kaster sig over det fremmede Stof og mætter sig dermed. At de i saa Fald hurtigt mættes, fremgaar af Kurvens vandrette Forløb efter 5 Minutter. Naar man efter 5 Minutters Forløb injicerer en ny Portion Antitoxin, vil denne træffe Cellerne i mættet Tilstand, og man kan da ikke vente at finde noget Initialtab eller dog kun et væsentligt mindre Tab end efter første Injektion. Skulde Forholdene være som her skitseret, vilde man ved 2 Seruminjektioner med 5 Minutters (eller større) Mellemrum finde en større Stigning af Antitoksintiteren efter anden Injektion end efter første, idet Forskellen omtrentlig vilde svare til Initialtabet. Som Dobbeltforsøgene (Pag. 90 og flg.) viser, findes der ingen saadan systematisk Forskel.

Konklusionen heraf maa være, at et initialt Antitoksintab af Betydning i de første 5 Minutter efter Injektionen maa anses for usandsynligt.

Résumé.

Efter Forsøg paa 6 normale Mænd over Antitoksintiteren i Blodet den første Tid efter Seruminjektion maa man antage, at intravenøst injiceret antitoksisk Hesteserum blandes ensartet med Blodmængden i Løbet af 5 Minutter, og at der i dette Tidsrum ikke sker noget betydende Svind fra Blodbanen af det injicerede Antitoxin.

2. Kvinder.

Der er udført Forsøg paa 6 Kvinder, idet der er anvendt nøjagtig den samme Fremgangsmaade som ved Forsøgene paa Mænd. Resultatet er opført i Tabel 14 og Tabel 15 samt paa Kurverne Fig. 7 og Fig. 8.

For de 5 Kvinders Vedkommende (51, 52, 53, 54 og 55) ses Forholdene ganske som hos Mændene: en Latenstid paa 20—30 Minutter, derefter et Fald af Antitoksiteren, først relativt hurtigt, derefter langsommere. Ved at beregne det procentvise Svind af Antitoksiteren og beregne Middeltallet deraf for de nævnte 5 Kvinder, fremkommer en Kurve som vist paa Fig. 8 (den øverste

Tabel 14.

Antitoksintiteren i Blodet i den første Time efter intravenøs Injektion af 3350 AE.

Normale Kvinder.

Nr.	50	51	52	53	54	55
Vægt i kg	54.5	63.0	64.5	60.0	62.0	58.0
Alder	19	19	22	17	18	17
Erythrocytv. %	39.6	47.0	45.3	43.0	43.0	43.0
<i>AE pr. cc Plasma.</i>						
Før Injektion	0.42	0.04	<0.005	<0.005	0.095	<0.005
5 Min. efter	2.00	1.60	1.40	1.40	1.40	1.32
10 » »	1.90	1.60	1.40	1.40	1.40	1.32
20 » »		1.60	1.40	1.40	1.40	
23 » »	1.85					1.32
30 » »	1.75	1.60	1.40	1.32	1.40	1.25
45 » »	1.70	1.50	1.32	1.18	1.32	1.25
60 » »	1.70	1.50	1.32	1.18	1.32	1.18

Tabel 15.

Antitoksintiteren i Blodet i den første Time efter intravenøs Injektion af 3350 AE udtrykt i Procent af Titeren 5 Minutter efter Injektionen.

Normale Kvinder.

Nr.	50	51	52	53	54	55	Midd. f. alle Nrr.	Midd. for 51,52, 53,54,55
5 Min. efter	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
10 » »	95.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	99.1	100.0
21.5 » »	92.5	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	98.8	100.0
30 » »	87.5	100.0	100.0	94.3	100.0	94.7	96.1	97.8
45 » »	85.0	93.8	94.3	84.3	94.3	94.7	91.1	92.3
60 » »	85.0	93.8	94.3	84.3	94.3	89.4	90.2	91.2

Kurve). Denne er i nøje Overensstemmelse med den tilsvarende Kurve for Mænd, og de der anførte Ræsonnementer gælder ogsaa for denne.

Den 6. kvindelige Forsøgsperson, Nr. 50, afviger fra Reglen: fra 5—10 Minutter forsvinder der 5 % af Antitoksinet, fra 10—20 Minutter yderligere 2,5 %. Dette Fald i Antitoksintiteren kan forklares enten ved en mangelfuld Blanding med Blodet eller ved et særlig hurtigt begyndende Antitoksinsvind. De smaa Størrelser,

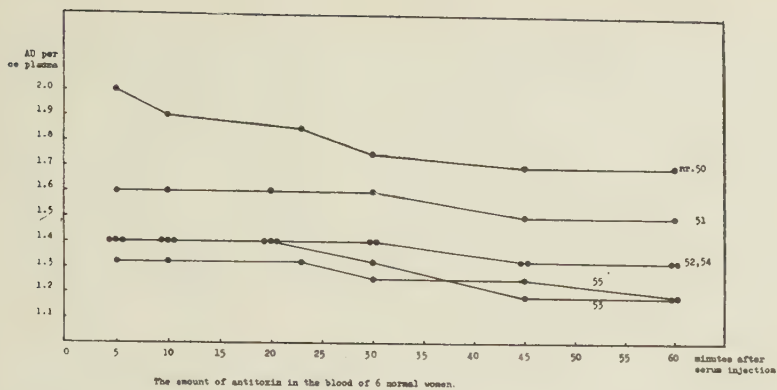


Fig 7.

det drejer sig om, tyder nærmest paa den sidste Antagelse, da en mangelfuld Blanding maa ventes at give ret betydelige Udsving. I samme Retning maa det ogsaa tydes, at Kurven hele Tiden *falder*. Man maa iøvrigt nøjes med at fastslaa, at i sjældnere Tilfælde findes en særlig kort (eller ingen) Latenstid, ligesom der i andre Tilfælde kan findes en særlig lang (f. Eks. Mand Nr. 43: 45 Minutter). Dette er iøvrigt kun venteligt ved biologiske Forsøg: hos 12 Individuer holder de 10 sig til Normen, 1 viser særlig store og 1 særlig smaa Værdier.

Som tidligere nævnt drejer det sig for Nr. 50's Vedkommende kun om relativt smaa Afvigelser fra Normen, og de er ikke af

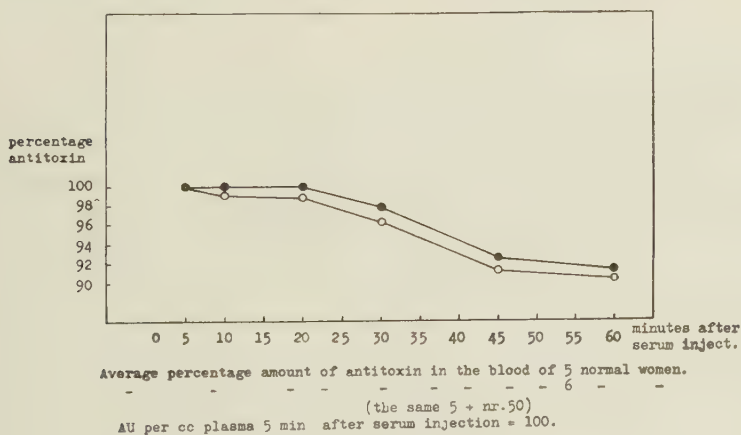


Fig 8.

en Størrelsesorden, der virker kompromitterende paa Blodmængdebestemmelsen: en Fejl paa 5 % er mindre end den dobbelte Middelfejl paa Antitoxinmaalingen. Dette forudsætter dog, at der ikke er sket et væsentlig større Fald i de første 5 Minutter efter Injektionen end i de derpaa følgende 5 Minutter. Dette kan man med ret stor Sandsynlighed antage paa Baggrund af de øvrige Forsøg og af Nr. 50's Kurve, der som Helhed er fladt forløbende og i det følgende ligger i omtrent samme Niveau som flere af de øvrige.

Den nederste Kurve paa Fig. 8 viser det gennemsnitlige procentvise Fald for alle 6 Forsøg paa Kvinder. Kurven viser et Forløb, der svarer ret nøje til Mændenes Kurve og til de 5 Kvinders Kurve med den Undtagelse, at der i Latenstiden sker et Fald paa 1,2 %. Man er derfor berettiget til at antage, at *Konklusionen, der er anført efter Mandsforsøgene, med fuld Ret kan udvides til at omfatte begge Køn.*

Konklusion.

Intravenøst injiceret Difteriantitoxin (Hesteserum) blandes ensartet med Blodmængden i Løbet af 5 Minutter. I dette Tidsrum sker der ikke noget betydende Svind fra Blodbanen af det injicerede Antitoxin.

KAPITEL VI.

BLODMÆNGDEBESTEMMELSER PAA NORMALE MÆND.

Med den beskrevne Teknik er der foretaget Blodmængdebestemmelser paa 25 legemligt sunde unge Mænd. Den største Del af disse er Alumner paa Aandssvageanstalten »Ebberødgaard«. Der er udvalgt Tilfælde med de lettere Grader af Aandssvaghed, og der er udelukkende undersøgt oppegaaende, arbejdsdygtige Mænd.

Paa 10 Mænd er der gjort 3-Dobbeltbestemmelser, paa 15 Dobbeltbestemmelser. Resultaterne er opført i Tabellerne 16 og 17. Heri er Forsøgene ordnet efter Størrelsen af »cc %«, d. v. s. Antallet af cc Blod pr. 100 gr. Legemsvægt.

3-Dobbeltbestemmelser er udført med 24—48 Timers Mellemrum. Dobbeltbestemmelserne med 5 Minutters Mellemrum som beskrevet Pag. 63.

Ved i Tabel 16 og 17 at sammenligne de gentagne Bestemmelser hos hvert enkelt Individ ser man, at der findes en tilfredsstillende Overensstemmelse mellem disse. Der skal senere gøres nærmere Rede herfor i Forbindelse med Beregningen af Metodens Nøjagtighed (Pag. 98). Der er ingen systematisk Afvigelse af Værdierne for de sidste Blodmængdebestemmelser i Forhold til de første.

Der ses ingen tydelig Sammenhæng mellem Størrelsen af cc % og Forsøgspersonens Alder, heller ikke Størrelsen af Erythrocytvolumenprocenten viser nogen tydelig Relation til cc %. Store og smaa Tal for Alder og Erythrocytvolumenprocent ses tilfældigt spredt i Tabellen.

Tabel 17. Dobbelbestemmelser af Blodmængden paa 18 normale Mænd.

Nr.	Alder	Vægt i kg	Erythrocyt- volumen %	Inj. Antal AE	AE pr. cc Plasma						Stigning af AE pr. cc Plasma		cc Plasma		cc Blod		cc Plasma pr. 100 g Leg- vægt. Middel	(cc Blod pr. 100 g Legemsvægt)		
					I		II		III		A	B	A	B	A	B		A	B	Middel
					Obs.	Midd.	Obs.	Midd.	Obs.	Midd.										
11	45	61.0	45.0	3610	0.14 0.14	0.14	1.80 1.70	1.75	3.40 3.20	3.30	1.61	1.55	2240	2330	4080	4230	3.75	6.69	6.94	6.82
12	20	69.0	48.8	3610	<0.005		1.40 1.40	1.40	2.80 2.80	2.80	1.40	1.40	2580	2580	5040	5040	3.74	7.30	7.30	7.30
13	19	71.4	44.0	2950	<0.005		0.95 1.05	1.00	2.00 2.00	2.00	1.00	1.00	2950	2950	5270	5270	4.13	7.38	7.38	7.38
14	38	62.5	46.0	3610	0.105 0.110	0.108	1.50 1.60	1.55	3.00 3.00	3.00	1.44	1.45	2510	2490	4640	4610	4.00	7.43	7.38	7.41
15	24	72.0	42.0	3610	0.063		1.25 1.25	1.25	2.35 2.35	2.38	1.19	1.13	3030	3200	5230	5510	4.32	7.27	7.66	7.47
16	20	68.5	46.0	3230	<0.005		1.18 1.18	1.18	2.35 2.30	2.33	1.18	1.15	2740	2810	5070	5200	4.05	7.40	7.60	7.50
17	20	65.0	42.8	3610	<0.005		1.30 1.25	1.28	2.60 2.50	2.55	1.28	1.27	2820	2840	4930	4970	4.35	7.58	7.65	7.62
18	31	63.0	49.5	3350	0.044		1.40 1.40	1.40	2.80 2.80	2.80	1.36	1.40	2460	2390	4880	4740	3.85	7.75	7.52	7.64
19	26	57.5	43.0	3230	0.32 0.32	0.32	1.60 1.60	1.60	2.80 3.00	2.90	1.28	1.30	2520	2480	4430	4360	4.35	7.70	7.59	7.65
20	28	59.0	44.9	3350	<0.005		1.25 1.25	1.25	2.50 2.50	2.50	1.25	1.25	2680	2680	4860	4860	4.54	8.24	8.24	8.24
21	19	81.0	48.0	3610	<0.005		1.00 1.00	1.00	2.10 2.00	2.05	1.00	1.05	3610	3440	6940	6610	4.35	8.56	8.16	8.36
22	20	54.6	44.0	2950	<0.005		1.10 1.10	1.10	2.20 2.20	2.20	1.10	1.10	2680	2680	4780	4780	4.90	8.76	8.76	8.76
23	24	65.0	44.8	3350	<0.005		1.00 1.05	1.03	2.10 2.10	2.10	1.03	1.07	3250	3130	5890	5670	4.90	9.06	8.72	8.89
24	25	70.0	48.5	3350	0.71	0.71	1.70 1.80	1.75	2.80 2.80	2.80	1.04	1.05	3220	3190	5250	6190	4.58	8.93	8.84	8.89
25	21	60.0	48.0	3610	0.04		1.25 1.25	1.25	2.50 2.50	2.50	1.21	1.25	2980	2890	5740	5550	4.89	9.56	9.25	9.41

I Kolonnerne under »AE pr. cc Plasma« henryder I, II, III til de tre Blodprøver, der er taget af hver Forsøgsperson.
I de følgende Kolonner henryder Betegnelserne A og B til de 2 Bestemmelser af Blodvolumen, der fremkommer som Differencerne mellem henholdsvis første og anden Blodprøve og mellem anden og tredje Blodprøve.

3-dobbelte Bestemmelser

Nr.	Alder	Vægt	Erythrocyt- volumen ‰			Inj. Antal AE	AE pr. cc Plasma							
							før I		efter I		før II		efter II	
			A	B	C		Obs.	Mdd.	Obs.	Mdd.	Obs.	Mdd.	Obs.	Mdd.
1	21	61.0	46.8	45.0	45.0	3900	<0.005			2.40		1.37		3.63
2	20	61.5	41.5	41.8	41.8	3230	0.71	0.73	2.20	2.15	1.60	1.65	3.00	3.10
							0.75		2.10		1.70		3.20	
3	21	53.3	45.8	43.5	43.2	3900	0.04			2.00		1.00		2.90
4	24	52.1	46.8	45.0	44.3	3900	<0.005			2.10		1.30		3.20
5	20	62.1	44.5	44.0	44.0	3900	<0.005			1.60		1.00		2.60
6	20	69.5	40.3	40.3	40.6	3230	<0.005		1.10	1.10	0.80	0.78	1.90	1.85
									1.10		0.75		1.80	
7	27	71.0	47.0	46.8	47.0	3230	0.02		1.25	1.23	0.80	0.80	2.00	1.90
									1.20		0.80		1.80	
8	19	53.5	48.0	48.0	48.0	3230	<0.005		1.50	1.50	1.00	0.98	2.50	2.50
									1.50		0.95		2.50	
9	18	73.5	45.0	45.0	45.0	3230	<0.005		1.00	1.03	0.71	0.71	1.75	1.73
									1.05		0.71		1.70	
10	19	67.5	44.0	43.8	41.8	3230	<0.005		1.05	1.03	0.71	0.71	1.80	1.80
									1.00		0.71		1.80	

I Kolonnerne »AE pr. cc Plasma« betyder I, II og III d

Tabel 16.
af Blodmængden hos 10 normale Mænd.

før III		efter III		Stigning af AE pr. cc Plasma			cc Plasma			cc Blod			cc Plasma pr. 100 g Leg. Vægt, Middel	cc ‰ (cc Blod pr. 100 g Legemsvægt.)			
Obs.	Mdd.	Obs.	Mdd.	A	B	C	A	B	C	A	B	C		A	B	C	Mdd.
	1.80		4.20	2.40	2.26	2.40	1630	1730	1630	3060	3150	2960	2.73	5.02	5.17	4.85	5.01
1.50	2.50	4.00	4.00	1.42	1.45	1.50	2280	2220	2150	3880	3820	3700	3.60	6.31	6.21	6.01	6.18
1.50		4.00															
	1.35		3.25	1.96	1.90	1.90	1990	2050	2050	3670	3630	3620	3.81	6.89	6.82	6.78	6.83
	1.65		3.60	2.10	1.90	1.95	1860	2050	2000	3490	3730	3590	3.78	6.70	7.16	6.89	6.92
	1.40		3.10	1.60	1.60	1.64	2440	2440	2380	4400	4350	4250	3.90	7.07	7.00	6.84	6.97
1.32	1.31	2.50	2.45	1.10	1.07	1.14	2940	3020	2830	4920	5050	4770	4.22	7.07	7.28	6.86	7.07
1.30		2.40															
1.30	1.34	2.50	2.50	1.21	1.10	1.16	2670	2940	2780	5040	5520	5250	3.94	7.10	7.77	7.40	7.42
1.38		2.50															
1.60	1.65	3.20	3.20	1.50	1.52	1.55	2150	2120	2080	4140	4080	4010	3.96	7.74	7.64	7.48	7.62
1.70		3.20															
1.20	1.23	2.20	2.30	1.03	1.02	1.07	3140	3160	3020	5700	5750	5490	4.23	7.76	7.82	7.46	7.68
1.25		2.40															
1.15	1.13	2.20	2.30	1.03	1.09	1.17	3140	2960	2760	5600	5260	4740	4.38	8.30	7.80	7.02	7.71
1.10		2.40															

e 3 Seruminjektioner. A, B og C betyder de 3 Blodmængdebestemmelser.

For at undersøge, om der findes en Sammenhæng mellem Legemsvægten og cc %, er Tabel 18 opstillet.

Tabel 18.

cc Blod pr. 100 Gram Legemsvægt ved forskellig Legemsvægt hos normale Mænd.

Legemsvægt i Kilo	cc % Middeltal	Antal Tilfælde i Gruppen
50—54.9	7.3	4
55—59.9	7.9	2
60—64.9	7.1	7
65—69.9	7.7	6
70—74.9	7.8	5
75—79.9		0
80—84.9	8.36	1
		25

Det fremgaar af Tabel 18, at der ikke er nogen Sammenhæng mellem Legemsvægt og cc % i det foreliggende Materiale. Det skal bemærkes, at der ikke fandtes noget Tilfælde af Adipositas.

Det enkelte Tilfælde, hvor en høj Vægt (81 kg) fandtes sammen med en ret stor cc % (8,36), kan ikke tillægges nogen Betydning, da der ses lignende Enkeltilfælde med lav Vægt (f. Eks. Nr. 22). Man kan vælge en anden Opstillingsmaade og beregne den gennemsnitlige cc % for de 5 Tilfælde med laveste Legemsvægt og de 5 Tilfælde med højeste. Herved faas henholdsvis 7,6 og 7,7 cc Blod pr. 100 gr Legemsvægt. Heller ikke paa denne Maade findes nogen sikker Sammenhæng mellem Vægt og cc %.

En Oversigt over Fordelingen af alle de fundne cc %-Værdier er fremstillet grafisk paa Fig. 9, hvortil Middeltallene af henholdsvis Dobbelt- og 3-Dobbeltbestemmelserne er anvendt.

For at give et paalideligt Indtryk af Spredningen fra Middeltallet af cc %-Værdierne for alle 25 Mænd er der udført en sædvanlig Fejlregning.

Betingelsen, for at denne Beregning er tilladelig, er, at Spredningen sker symmetrisk efter Fejlloven. For at afgøre om dette er Tilfældet, er Materialet af cc %-Værdier delt i Grupper: 5,0—5,49, 5,5—5,99 cc %. Antallet af Tilfælde i hver af disse Grupper er opført paa Fig. 9.

Der ses en vis Asymmetri, der dog maa siges at være ret begrænset. Det maa bemærkes, at Valget af Gruppernes Størrelse er tilfældigt, og dersom man anvender dobbelt saa store Grupper, saaledes som det er gjort paa Fig. 9 B, ses en fuldstændig symmetrisk Fordeling. Det maa herefter antages, at den sædvanlige

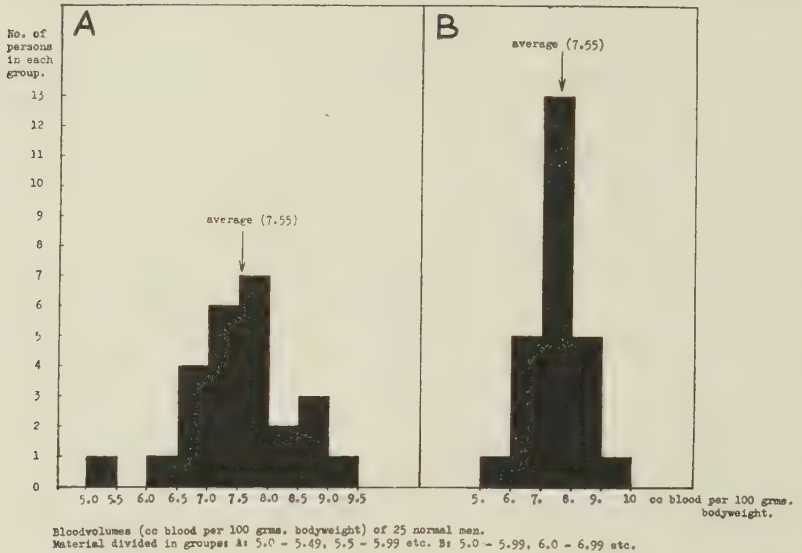


Fig. 9.

Middelfejlsberegning er tilladelig, fordi Spredningen følger den eksponentielle Fejlløve.

Ved Beregningen, hvortil Middeltallene for de forskellige Individuer benyttes, findes en Middelfejlsberegning paa $\pm 0,92$ cc %. Middeltallet for Blodmængden hos de 25 Mænd er 7,55 cc %. Grænseværdierne er 5,01 og 9,41 cc %; de øvrige 23 Værdier varierer fra 6,18 til 8,89 cc %.

Resultatet af Beregningen er altsaa, at *Blodmængden hos normale Mænd er 7,55 $\pm$ 1,84 cc pr. 100 gr. Legemsvægt.* 1,84 repræsenterer den dobbelte Middelfejlsberegning. *Afvejlserne fra Middeltallet er saaledes store.* Aarsagen hertil kan enten være Fejl i Maalemetoden eller individuelle Variationer.

Det er indlysende, at Maalefejl er medvirkende til Afvigelserne. Størrelsen af denne Fejl maa imidlertid efter det tidligere udviklede og efter den Fejlberegning, der skal omtales Pag. 98, anses for at have en forholdsvis ringe Betydning for den fundne Spredning. Middelfejlen paa 3-Dobbeltbestemmelser findes at være $\pm 3,7 \%$ (Pag. 100), d. v. s., at Maalemetoden vil være ansvarlig for Variationer paa $\pm 7,4 \%$. $7,4 \%$ af Middeltallet 7,55 er $= 0,56$. Maalemetodens Fejl er herefter Skyld i $\frac{0,56 \times 100}{1,84}$
 $= \text{ca. } 31 \%$ af den fundne Afvigelse ($\pm 1,84$) fra Middeltallet.

Ca. 69 % af Afvigelsen er foraarsaget af individuelle Variationer.

Da Materialet kun omfatter 25 Individer, maa man dog ikke tillægge de anstillede Beregninger større Betydning, end der tilkommer dem, men betragte dem som et Middel til at faa et Skøn over de sandsynlige, naturlige Variationer.

Plasmamængden er hos de 25 normale Mænd 2,73—4,9 cc %, gennemsnitlig 4,13 cc %. Grænseværdien 2,73 ligger væsentligt under de øvrige 24 Tilfælde, der varierer fra 3,60—4,89 cc %.

Blodmængdebestemmelser paa normale Kvinder.

Paa lignende Maade som for Mændenes Vedkommende er der gjort Blodmængdebestemmelser paa 25 normale Kvinder, hvoraf Flertallet er Alumner paa »Ebberødgaard«. Det drejer sig udelukkende om de letteste Grader af Aandssvaghed hos Forsøgspersonerne, som alle var raske og arbejdsdygtige. De øvrige Bestemmelser er foretaget paa Sygeplejersker og Studerende.

Der er udført Dobbeltbestemmelser paa 19 Kvinder og Enkeltbestemmelser paa 6.

Forsøgsresultaterne er opført i Tabel 19.

Overensstemmelsen mellem de 2 Værdier i Dobbeltbestemmelserne er tilfredsstillende og skal nærmere omtales Pag. 98. Der er ingen systematisk Afvigelse.

Der ses ingen tydelig Sammenhæng mellem Størrelsen af cc % og henholdsvis Alder og Erythrocytvolumenprocent. Store og smaa Tal for disse 2 Størrelser er spredt tilfældigt i Tabellen.

For at undersøge, om der findes en Sammenhæng mellem Legemsvægten og cc %, er Tabel 20 opstillet.

Tabel 20.

Legemsvægt i Kilo	cc ⁰ / ₁₀₀ Middeltal	Antal Tilfælde i Gruppen
40—44.9	7.3	1
45—49.9	6.5	2
50—54.9	7.3	4
55—59.9	6.9	10
60—64.9	6.6	6
65—69.9	6.8	1
70—74.9	6.5	1
		25

I Tabel 20 ses gennemgaaende lidt større Værdier for den gennemsnitlige cc % ved de smaa Legemsvægte end ved de store, men Forskellen kan i Betragtning af det ringe Antal Tilfælde i nogle af Grupperne ikke tillægges nogen større Betydning, da den kun er forholdsvis lille.

Beregnes den gennemsnitlige cc % for de 5 Tilfælde med laveste og de 5 Tilfælde med højeste Vægt, faas Tallene 6,79 og 6,50 pr. 100 gr. Legemsvægt. Ogsaa ved denne Opstillingsmetode ses altsaa en Tendens til større cc % ved de smaa Legemsvægte end ved de store. Forskellene er dog saa smaa, at de ikke tillader en Slutning om en konstant Sammenhæng.

I Materialet findes ikke noget Tilfælde af Adipositas.

Paa Fig. 10 er givet en grafisk Fremstilling af Fordelingen af samtlige cc %-Værdier, idet Materialet er delt i Grupper: 5,0—5,49, 5,5—5,99 cc pr. 100 gr Legemsvægt.

Paa Fig. 10 ses en symmetrisk Spredning, saaledes at man maa anse Materialet tilgængeligt for en sædvanlig Fejlberægning, d. v. s. en Beregning af *Middelafrvigelsen* fra Middeltallet. En saadan Beregning er udført paa sædvanlig Maade, idet Middeltallene er anvendt for Dobbeltbestemmelsernes Vedkommende. Middeltallet for de 25 Kvinder er 6,85 cc %, Middelfejlen $\pm 0,68$ cc % og Grænseværdierne 5,81—8,84 cc %. 24 af de 25 Værdier ligger mellem 5,81 og 7,82 cc %.

Resultatet af Beregningen er altsaa, at *Blodmængden hos normale Kvinder er $6,85 \pm 1,36$ cc pr. 100 gr. Legemsvægt.* 1,36 repræsenterer den dobbelte Middelafrvigelse. Afrvigelsen er stor, men dog noget mindre end hos Mændene.

Tabel 19.
Bestemmelse af Blodmængden paa 25 normale Kvinder.

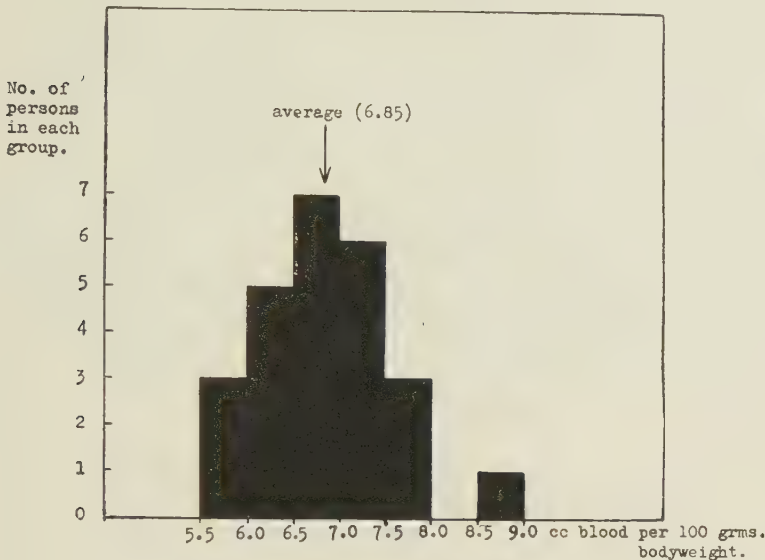
Nr.	Alder	Vægt i kg	Erythrocyt- volumen %	Inf. Antal AB	AE pr. cc Plasma						Stigning af AE pt. cc Plasma		cc Plasma		cc Blod		cc Plasma pr. 100 gram Leg- vægt. Midd.	cc Blod pr. 100 gram Legems- vægt	
					I		II		III		A	B	A	B	A	B		A	B
					Obs.	Midd.	Obs.	Midd.	Obs.	Midd.									
50	19	54.5	39.6	3350	0.40 0.44	0.42	2.00				1.58		2120		3510		3.89	6.44	
51	19	63.0	47.0	3350	0.04		1.60				1.56		2150		4060		3.42	6.44	
52	22	64.5	45.3	3350	<0.005		1.40				1.40		2390		4370		3.71	6.78	
53	17	60.0	43.0	3350	<0.005		1.40				1.40		2390		4200		3.98	7.00	
54	18	62.0	43.0	3350	0.10 0.09	0.095	1.40				1.31		2560		4480		4.13	7.23	
55	17	58.0	43.0	3350	<0.005		1.32				1.32		2540		4450		4.38	7.68	
56	35	55.0	37.0	3350	0.26 0.28	0.27	1.90	1.95	3.60 3.60	3.60	1.68 1.65	1.990	2030	3160	3220	3.66	5.76	5.86	5.81
57	19	56.0	40.5	3350	0.04		1.70	1.70	3.30 3.60	3.45	1.66 1.75	2020	1910	3390	3210	3.51	6.06	5.74	5.90
58	33	63.0	40.5	3350	0.18 0.18	0.18	1.60	1.65	3.20 3.20	3.20	1.47 1.55	2280	2160	3830	3630	3.36	6.08	5.76	5.92
59	19	55.5	41.0	3350	<0.005		1.60	1.60	3.40 3.20	3.30	1.60 1.70	2090	1970	3540	3340	3.66	6.39	6.02	6.21
60	16	49.0	40.5	3350	0.063		1.80	1.80	3.80 3.75	3.80	1.74 1.95	1930	1720	3240	2880	3.72	6.60	5.88	6.24

61	20	60.0	44.0	3350	<0.005	1.80	1.50	1.50	3.70	3.20	3.15	1.50	1.65	2230	2030	3980	3620	3.55	6.64	6.04	6.34
62	19	71.5	40.0	3350	<0.005	1.50	1.25	1.25	3.10	2.40	2.40	1.25	1.15	2680	2920	4470	4860	3.92	6.24	6.79	6.52
63	19	48.7	42.0	3350	0.03	1.25	1.80	1.80	2.40	3.60	3.60	1.77	1.80	1890	1860	3260	3200	3.85	6.71	6.58	6.65
64	28	52.0	38.5	3350	0.05	1.80	1.60	1.60	3.60	3.20	3.20	1.55	1.60	2160	2100	3510	3410	4.10	6.76	6.55	6.66
65	19	59.0	41.0	3350	<0.005	1.60	1.45	1.45	3.20	2.85	2.85	1.45	1.40	2310	2390	3920	4060	3.98	6.64	6.87	6.76
66	25	57.5	41.0	2950	<0.005	1.45	1.32	1.29	2.85	2.60	2.55	1.29	1.26	2290	2340	3880	3970	4.03	6.74	6.90	6.82
67	22	68.7	41.5	2950	<0.005	1.25	1.05	1.08	2.50	2.10	2.15	1.08	1.07	2730	2760	4670	4710	4.00	6.79	6.86	6.83
68	18	58.0	43.0	3350	<0.005	1.10	1.40	1.40	2.20	2.85	2.85	1.40	1.45	2390	2310	4190	4050	4.05	7.23	6.98	7.11
69	26	50.5	40.5	3350	0.67	1.40	2.30	2.25	2.85	3.80	3.80	1.58	1.55	2120	2160	3560	3630	4.24	7.06	7.19	7.13
70	33	55.9	40.0	3350	0.67	2.20	1.40	1.40	3.80	2.70	2.78	1.40	1.38	2390	2430	3990	4050	4.31	7.14	7.25	7.20
71	17	42.5	40.8	3350	<0.005	1.40	1.85	1.83	2.85	3.70	3.65	1.83	1.82	1830	1840	3090	3110	4.31	7.27	7.31	7.29
72	25	57.7	44.0	2950	<0.005	1.80	1.18	1.22	3.60	2.20	2.40	1.22	1.18	2420	2500	4310	4470	4.26	7.48	7.74	7.61
73	22	59.5	39.0	2950	0.02	1.25	1.05	1.08	2.50	2.10	2.10	1.06	1.02	2780	2890	4560	4740	4.76	7.67	7.96	7.82
74	20	53.9	38.0	2950	<0.005	1.10	1.00	1.03	2.10	2.10	2.00	1.03	0.97	2860	3040	4610	4900	5.47	8.57	9.11	8.84
						1.05			2.10												

I Kolonnerne under »AE pr. cc Plasma« hentyder I, II og III til de tre Blodprøver, der er taget af hver Forsøgsperson.
I de følgende Kolonner hentyder Betegnelserne A og B til de 2 Bestemmelser af Blodvolumen, der fremkommer som Differencerne mellem henholdsvis første og anden Blodprøve og mellem anden og tredje Blodprøve.

Forskellen beror sandsynligvis paa en tilfældig Variation i Menneskematerialet, da Maalefejlen er den samme hos Mænd og Kvinder.

Ved at bedømme Afvigelsen paa samme Maade som anført for Mændenes Vedkommende Pag. 93 kan man søge at faa et



Bloodvolumes (cc blood per 100 grms. bodyweight) of 25 normal women. Material divided in groups: 5.5 - 5.99, 6.0 - 6.49 etc.

Fig. 10.

Skøn over den Del af Afvigelsen, der er foraarsaget af henholdsvis Maalefejl og individuelle Variationer. Den dobbelte Middelfejl paa Blodmængdebestemmelsen er 7,4 % (Pag. 100), 7,4 % af 6,85 = 0,51. Maalemetoden er saaledes Skyld i $\frac{0.51 \times 100}{1.56} = \text{ca. } 37 \%$ af den fundne Afvigelse. Ca. 63 % af Afvigelserne er foraarsaget af individuelle Variationer.

Af Forsøgsresultaterne fremgaar det, at den gennemsnitlige cc % er mindre for normale Kvinder (6,85) end for normale Mænd (7,55). Som tidligere anført (Pag. 35) er dette Resultat i Overensstemmelse med Flertallet af tidligere Undersøgere, men nogle har fundet det modsatte.

Forfattere, der har beskæftiget sig med Blodmængden hos

Patienter med Adipositas, har fundet relativt smaa Værdier af Blodmængden i Forhold til Legemsvægten. (*Keith, Rowntree & Geraghty* (1915), *Herzfeld* (1922), *Mendershausen* (1923), *Brown & Keith* (1924), *Seyderhelm* (1927) og *Holboll* (1929)). Dette passer godt med den her fundne lave Værdi af Blodmængden hos Kvinder, da disses panniculus adiposus fysiologisk er mere udviklet end Mændenes.

Plasmamængden hos de 25 normale Kvinder er 3,36 — 5,47 cc %, gennemsnitlig 4,01 cc %. Den højeste Værdi ligger væsentligt over Værdien af de øvrige 24 Tilfælde: 3,36 — 4,76 cc %.

Da Forskellen i Blodmængde hos de 2 Køn ikke er mere end ca. 10 %, kan det have Interesse at betragte Materialet for begge Køn under eet. Fig. 11 viser Fordelingen af de 50 Forsøgspersoner efter Blodmængdens Størrelse. Fordelingen er ret symmetrisk.

Middeltallet for Blodmængden hos begge Køn er 7.20 cc %.

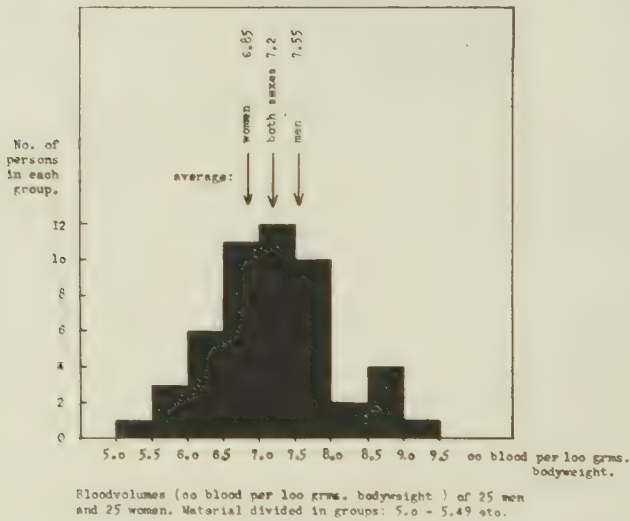


Fig. 11.

Resumé:

1. Der meddeles Resultater af 60 Blodmængdebestemmelser paa 25 normale Mænd og 44 Blodmængdebestemmelser paa 25 normale Kvinder.

2. Nogen sikker Sammenhæng mellem Legemsvægt og cc % paa-vises ikke; hos Kvinderne ses dog en Tendens til høj cc % ved lille Legemsvægt.
3. *Blodmængden hos de 25 Mænd er $7,55 \pm 1,84$ cc %.* 1,84 er den dobbelte Middelfvigelse. Spredningen er ret symmetrisk (se Fig. 9). Grænseværdierne er 5,01 og 9,41 cc %. De øvrige 23 Værdier varierer fra 6,18 — 8,89 cc %.
4. *Blodmængden hos de 25 Kvinder er $6,85 \pm 1,36$ cc %.* 1,36 er den dobbelte Middelfvigelse. Spredningen er ret symmetrisk (se Fig. 10). Grænseværdierne er 5,81 og 8,84 cc %. 24 af de 25 Værdier varierer fra 5,81 til 7,82 cc %.
5. *Den gennemsnitlige Blodmængde for begge Køn er 7,2 cc %.* Spredningen ses paa Fig. 11.
6. *De fundne individuelle Variationer er store.* Den overvejende Del af Variationerne (omtrentlig $\frac{2}{3}$) maa forklares ved individuelle Ejendommeligheder, idet Maalefejl kun foraarsager en forholdsvis ringe Del af Afvigelserne.

KAPITEL VII.

METODENS NØJAGTIGHED.

Ved Beregning af Nøjagtigheden af den angivne Metode til Bestemmelse af Blodmængden er det tilladeligt at bedømme Resultaterne fra Mænd og Kvinder under eet, da man ved denne Beregning ikke beskæftiger sig med Forholdet mellem de absolute eller procentvise Blodmængder, men her udelukkende betragter Forskellen mellem gentagne Bestemmelser paa samme Individ.

For at udføre en saadan Fejlregning kan man benytte følgende Formel, der er udledt af den eksponentielle Fejllov, og som findes angivet i *Meulengracht og Gram's »Hæmatologisk Teknik«* (1922):

$$\mu^2 = \frac{(n_1-1)m_1^2 + (n_2-1)m_2^2 \dots + (n_p-1)m_p^2}{n - p} \quad \text{I.}$$

μ = Middelfejlen paa Blodmængdebestemmelsen.

p = Antallet af Forsøgsrækker (her = Antallet af Individuer).

n = Antallet af samtlige Observationer.

n_1, n_2 etc. = Antallet af Observationer hos hvert Individ.

m_1, m_2 etc. = Middelfejlen paa de enkelte Rækker.

M_1, M_2 etc. = Middeltallet for de enkelte Rækker.

d_1, d_2 etc. = Afvigelserne fra Middeltallet i de enkelte Rækker.

Formel I tillader en Bedømmelse under eet af et Materiale, der bestaar af en Samling Rækker, der ikke behøver at være lige store.

Ved i Formel I at indsætte Formlen for Beregning af de enkelte Middelfejl, faas:

$$\mu^2 = \frac{\sum d_1^2 + \sum d_2^2 \dots \sum d_p^2}{n - p} \quad \text{II.}$$

Grundlaget for Middelfejlsberegningen er i det foreliggende Tilfælde dobbelte og 3-dobbelte Bestemmelser af Blodmængden, d. v. s., hver »Række« bestaar af 2 eller 3 Observationer. Det, der her interesserer, er den procent-

vise Fejl paa Blodmængdebestemmelsen, mere end den absolutte. Som Udgangspunkt for Beregningen af de enkelte »Rækker« Middelfejl er derfor som Afvigelserne fra Middeltallene ikke anvendt det Antal cc, som Bestemmelserne afviger fra Middeltallene, men disse Afvigelser divideret med Middeltallet

100

Den endelige Formel for Beregningen bliver altsaa:

$$\mu^2 = \frac{\sum \left(\frac{d_1 \cdot 100}{M_1} \right)^2}{n} + \frac{\sum \left(\frac{d_2 \cdot 100}{M_2} \right)^2}{p} \dots \dots \sum \left(\frac{d_p \cdot 100}{M_p} \right)^2 \quad \text{III.}$$

Det er nødvendigt at behandle Dobbelt- og 3-Dobbeltbestemmelserne hver for sig, da de ikke er direkte sammenlignelige paa Grund af Forskellen i Fremgangsmaaden. Ved 3-Dobbeltbestemmelserne udføres en ny Hæmatocritmaaling for hver Bestemmelse, idet der hengaar 1—2 Døgn mellem hver af disse. Ved Dobbeltbestemmelserne er Mellemrummet kun 5 Minutter, og der anvendes derfor den samme Hæmatocritmaaling til begge Bestemmelserne. En Fejl paa Hæmatocritmaalingen (eller en Variation af Erythrocytvolumenprocent, vil derfor ikke influere paa Metodens Fejl i denne Forbindelse, da man som nævnt her kun beskæftiger sig med Afvigelsen mellem de 2 Bestemmelser. Ved 3-Dobbeltbestemmelserne vil Hæmatocritmaalingerne indgaa som Fejlkilde ogsaa ved den relative Afvigelse.

Ved Fejlregningen paa Dobbeltbestemmelserne er det derfor i Virkeligheden *den procentvise Fejl paa Plasmamaalingen*, man bestemmer.

Ved Behandlingen af Materialet af 3-Dobbeltbestemmelser beregner man *den procentvise Fejl paa Blodmængdemaalingen*.

Ved Beregningen af Middelfejlen paa Dobbeltbestemmelserne anvendes Forsøg Nr. 11-25 og 56-74 (Tabel 17 og 19). Ved Beregningen af de 3-dobbelte Bestemmelsers Middelfejl anvendes Forsøg Nr. 1-10 (Tabel 16).

Man benytter Tallene for den absolutte Blodmængde (d. v. s. Antal cc Blod, som »Observationer« og betragter som ovenfor nævnt Observationerne for hvert enkelt Individ som en »Række«. Udregningerne foretages derpaa ved Hjælp af Formel III.

Middelfejlen paa Dobbeltbestemmelserne af Blodmængden, hvilket som beskrevet er ensbetydende med *Middelfejlen paa Maa-*

lingen af Plasmamængden, er ved den beskrevne Fremgangsmaade beregnet til $\pm 3,0$ %.

Denne Middelfejl er omtrent den samme, som er fundet for Antitoksinmaalingen (Pag. 51). Dette forekommer straks besynderligt, da der er en Række Fejlkilder til Stede ved Blodmængdebestemmelsen foruden Fejl paa Antitoksinmaalingen. Hertil maa imidlertid bemærkes, at ved Blodmængdebestemmelsen er der overalt udført *dobbelte* Antitoksinmaalinge, saaledes at Middelfejlen herved er mindre end den paa Pag. 51 beregnede. Endvidere maa Antitoksinmaalingerne ved Blodmængdebestemmelserne sammenlignes med Middelfejlsberegning Nr. 3 (Plasma 55/10 M.). Middelfejlen ved Maalingen af dette Plasma er mindre (1,69 %) end ved de stærkt antitoksinholdige Sera, 9/34 (2,78 %) og 12/34 (4,58 %). Dette beror paa, at der for de to sidstnævnte Seras Vedkommende fremstilles to primære Fortyndinger, medens der for et svagere Serum (eller Plasma) kun fremstilles een.

Ved 3-Dobbeltbestemmelserne af Blodmængden er Middelfejlen $\pm 3,7$ %, idet den som ventet er større end ved Dobbeltbestemmelserne som Følge af Fejl paa Hæmatocritmaalingen.

Konklusion.

Der meddeles en Beregning af Plasma- og Blodmængdebestemmelsens Nøjagtighed paa Basis af de 3-dobbelte og dobbelte Maalinger.

Middelfejlen ved Maalingen af Plasmamængden med den anvendte Teknik (dobbelte Antitoksinmaalinge) er 3,0 % og ved Maalingen af Blodmængden 3,7 %.

KAPITEL VIII.

METODENS ANVENDELIGHED OG ARBEJDSOMRAADE.

I. *Metodens Uskadelighed for Forsøgsindividerne.*

Uskadeligheden af Injektion af artsfremmed Serum har været diskuteret lige siden Serumterapiens Indførelse i Aarene efter *v. Behring* og *Kitasato's* i 1890 offentliggjorte Arbejde. Det, der interesserer her, er Uskadeligheden af intravenøs Injektion af smaa Serumdoser, d. v. s. 1—4 cc. For at faa et Materiale til Belysning heraf maa man opsøge Meddelelser om Anvendelse af saadanne Doser Hesteserum paa raske Mennesker. Den terapeutiske Anvendelse paa febrile Patienter giver ikke sikre Oplysninger, da lettere Reaktioner saasom Ildebefindende, let Temperaturforhøjelse, Hovedpine etc. ofte vil tilskrives Patientens Sygdom — eller omvendt. Det største Materiale, der foreligger, stammer derfor fra den profylaktiske Anvendelse af Difteriserum. Dette Materiale har dog ogsaa Mangler, idet Serum er injiceret subkutant, medens det gives intravenøst ved Blodmængdebestemmelser, og endvidere er profylaktiske Seruminjektioner overvejende anvendt paa Børn. Materialet skal dog omtales, da det bidrager til Forstaaelsen af Organismens Reaktion efter Seruminjektion. Meddelelser af den nævnte Art foreligger væsentligst fra Tiden før Indførelsen af den aktive Immunisering imod Difteri. Her skal refereres nogle af de Forfattere, der fremlægger de største Materialer.

Löhr (1896) meddelte Resultaterne af Injektioner af 0,5 — 10 cc antidifterisk Hesteserum paa 460 Børn. *Löhr* betragtede Seruminjektionerne som farefri og anvendte gentagne Injektioner med 3—4 Ugers Mellemrum. Disse gentagne Injektioner gav ingen Gener. Af de 460 Børn fik 20 Serumexanthem, d. v. s. 4,34 %. Med de større, terapeutiske Doser optraadte der Serumexanthem i 17 % af Tilfældene.

R. D. Rudolf (1903) behandlede 165 Born profylaktisk med Serum, der blev givet subkutan hver 3. Uge. Der blev ikke iagttaget skadelige Folger udover enkelte Tilfælde af Serumexanthem, der næsten udelukkende optraadte efter den første Injektion.

Zuppinger (1904), *Aaser* (1905) og *Sittler* (1906) har hver især gjort Iagttagelser ved ca. 1000 profylaktiske Seruminjektioner og erklærer alle, at disse er uskadelige. De har dog alle iagttaget et lokalt Erythem af og til og ligeledes nogle ganske faa Tilfælde af universelt Serumexanthem (*Zuppinger* 2 Tilfælde af 1000).

Ibrahim (1905) meddelte Erfaringer fra flere Hundrede profylaktiske Seruminjektioner gennem flere Aar. *Ibrahim* betragtede Seruminjektioner som uskadelige, men saa dog en Del lette Serumexanther. Disse optraadte dog ikke, efter at der blev indført et nyt Serumpræparat.

Det maa betragtes som fastslaaet, at ved subkutan Injektion af smaa Serumdoser paa sunde Individuer, optraeder der ikke andre skadelige Folger end spredte Tilfælde af lokalt Erythem og sjældnere Tilfælde af universelt Serumexanthem.

Meddelelser om Uskadeligheden af smaa intravenøse Serumdoser paa normale Mennesker foreligger kun fra de Forfattere, der har anvendt Serum til Blodmængdebestemmelse.

v. Behring (1912) og Medarbejdere anvendte Doser paa 2 cc Hesteserum i 25 Tilfælde. *v. Behring* betragtede Injektionerne som uskadelige og meddelte intet om uheldige Bivirkninger.

Kämmerer & Waldmann (1913) meddelte, at de ikke havde set skadelige Folger af 2 cc Hesteserum intravenøst paa 49 Mennesker. Det samme Resultat kom *Fries* (1911) til efter Erfaringer fra 39 lignende Injektioner paa normale (gravide og ikke-gravide) Kvinder. Ved gentagne intravenøse Injektioner af 2 cc Serum med 3 Maaneders Mellemrum iagttog *Kämmerer & Waldmann* ikke ubehagelige Bivirkninger.

I det herværende Materiale paa 110 Injektioner af Hesteserum paa 56 normale Mennesker er der set Bivirkninger hos 4—5 Kvinder: Ildebefindende og nogen Hovedpine samme Dag og i et Par Tilfælde Temperaturforhøjelse til 38,0 – 38,4° om Aftenen. Alle var raske næste Morgen. Der er ikke forekommet skadelige Bivirkninger hos Mændene (31 med 66 Injektioner). I det refererede Materiale findes ikke noget Tilfælde af Serumexanthem, men et saadant er forekommet hos en Mand, der var Forsøgsperson

i nogle orienterende Undersøgelser. Det viste sig, at han led af recidiverende Høfeber. Siden da er alle Forsøgspersoner udsurgt med Henblik paa Høfeber og andre anafylaktiske Tilstande, inden de er blevet behandlet med Serum. I eet Tilfælde var en Forsøgsperson behandlet med Serum for Difteri ca. 10 Aar tidligere. De 2 Seruminjektioner ved Blodmængdebestemmelsen blev taalt uden Gener af nogen Art.

Angaaende Valg af Serumpræparat skal henvises til Pag. 65.

Konklusionen af de omtalte Erfaringer er, at Injektion af 1—4 cc Hesteserum intravenøst maa betragtes som uskadeligt med Hensyn til alvorligere Symptomer, medens man dog maa være forberedt paa, at der i sjældnere Tilfælde kan optræde et let Ildebefindende samme Dag og i enkelte Tilfælde moderat Temperaturforhøjelse. Symptomerne svinder altid i Løbet af samme Døgn og er kun iagttaget hos Kvinder. Hos Personer, der lider af Høfeber eller andre anafylaktiske Lidelser bør Blodmængdebestemmelser med Serum ikke foretages.

II. Metodens Paalidelighed.

Denne afhænger væsentligst af følgende Faktorer:

1. Difteriantitoksinet bindes ikke til Blodlegemerne (se Pag. 56).
2. Difteriantitoksinet blandes ved den anvendte Fremgangsmaade ensartet med Blodmængden (se Pag. 80—88).
3. Difteriantitoksinets Udskillelse fra Blodbanen er tilstrækkelig langsom (se Pag. 80 og flg.). Antitoksin maa i denne Forbindelse betegnes som bedre egnet til Blodmængdebestemmelse end Farvestoffer.
4. *Hæmatocritbestemmelsernes Gyldighed.* Medens der efter det foreliggende kan regnes med en paalidelig Bestemmelse af Plasmamængden ved den angivne Metode, er Paalideligheden af Blodmængdebestemmelsen afhængig af Rigtigheden af den Antagelse, at den Erythrocytvolumenprocent, der findes i Armveneblood, kan anvendes som Middelværdi for den samlede Blodmængde. Denne Antagelse er diskuteret tidligere, Pag. 36—41, og Konklusionen er, at en Fejl ved en varierende Cellefordeling vel ikke helt kan udelukkes, men Forholdene vedrørende disse Fænomener er endnu mangelfuldt oplyst. De forskellige Forfatteres Resultater er varierende og delvis mod-

stridende, men da nogle ansete Forskere mener, at Fejlkilden er betydningsløs, maa man antage, at Fejlen *ikke* er af en saadan Størrelsesorden, at den vil gøre Resultaterne upaalidelige. Man maa afvente klare og overbevisende Forsøgsresultater angaaende Blodlegemefordelingen, før man tager endelig Stilling til Spørgsmaalet.

5. *Antitoksinmaalingens Paalidelighed.* Denne maa betegnes som god. Hver enkelt Blodprøve maales altid for en snæver Række Værdier, og der anvendes altid en Kontrolrække (se *Claus Jensen*, 1933, §§ 166—175). En eventuel Forsøgsfejl vil derfor næsten altid opdages ved Aflæsningen, saa at Antitoksinmaalingen kasseres, og en ny foretages. Nøjagtigheden er lige saa god — og sandsynligvis bedre — end den kolorimetriske Maaling af Farvestof. Middelfejlen ved Antitoksinmaalingen er $\pm 3\%$ (se Pag. 51). Ved de anvendte Antitoksinkoncentrationer i Forsøgspersonernes Blod og ved at foretage Dobbeltpaaling af hver Blodprøve er Middelfejlen yderligere bragt ned under den angivne Værdi.

III. *Gentagne Blodmængdebestemmelser ved Hjælp af Antitoksin.*

Blodmængdebestemmelsen kan gentages uden Gener de første 4—5 Dage efter den første Seruminjektion. Derefter bør man ikke foretage Seruminjektion de første Maaneder, maaske længere. Nogle Aar — efter *Kämmerer & Waldmann's* Erfaringer allerede 3 Maaneder — senere er Seruminjektion atter farefri. Da der foreligger talrige Erfaringer for, at man kan injicere Serum subkutan med 3 Ugers Mellemrum uden at faa skadelige Bivirkninger, kan man anvende en præliminær, desensibiliserende subkutan Injektion af 1—2 cc Normal-Serum fra en ikke-immuniseret Hest (uden større Mængde »naturligt« Antitoksin) ca. 1 Time før den intravenøse Seruminjektion i saadanne Tilfælde, hvor man ønsker at foretage denne paa et Tidspunkt, da der kan være Fare for Anafylaksi.

En anden Fremgangsmaade er at fremstille brugeligt Gede-serum, der indeholder en passende Mængde Antitoksin, d. v. s. 1000 AE pr. cc eller derover.

Den bedste Metode til at kunne gentage Blodmængdebestemmelsen efter Ønske er at fremskaffe Menneskeserum. Dersom

dette gives i Doser paa 10 cc, skal det helst indeholde mindst ca. 300 AE pr. cc. Det er sikkert muligt at fremkalde en saa høj antitoksisk Immunitet hos Mennesker ved en særlig effektiv Vaccination med Difterianatoksin, f. Eks. ved den af Claus Jensen (1936)*) udarbejdede kombinerede subkutane og nasale Vaccinationsmetode. Den største Vanskelighed ligger i at finde voksne Forsøgspersoner, der dels er villige til at gennemgaa en Immunisering (der kun medfører ubetydelige Gener) og Aareladning, og dels er tilstrækkeligt gode Antitoksindannere. Kun saadanne kan bringes til at producere den angivne Mængde Antitoksin og maa fremskaffes ved Udvælgning ved Hjælp af Antitoksinundersøgelser i Blodet. Lykkes det at fremskaffe et brugeligt Menneskeserum, bør man sikre sig ved Forsøg, at Udskilleelsesforholdene af det homologe Antitoksin fra Blodbanen forholder sig paa samme Maade som det heterologe.

IV. Metodens Arbejdshastighed.

Antitoksinmaalingen kræver 2—3 Dage, idet Titreringen tager ca. 1—2 Timer, Injektionen af Blandingerne paa Kaninen ca. 1 Time, og Aflæsningen, der kan ske paa ca. 10 Minutter, foretages 48 Timer efter Injektionen. Det bør dog fremhæves, at de angivne Tider svarer til Maalingen af ca. 15 forskellige Blodprøver. Da hver af disse prøves for 6—8 Værdier, skal der ialt fremstilles og injiceres ca. 110—120 Blandinger, hvilket som Regel vil være det Antal Injektioner, der er Plads til paa en Kanin.

Ved at anvende et andet Antitoksin, der neutraliseres af et hurtigere virkende Toksin som f. Eks. Stafylococctoksin, vilde Maalingen muligvis kunne afsluttes samme Dag. Dette Antitoksin kan maales med stor Nøjagtighed intrakutant paa Kaniner (*Claus Jensen, 1935*), men de nærmere Egenskaber ved disse Stoffer er endnu ikke tilstrækkelig klarlagt til, at de er praktisk anvendelige.

V. Metodens praktiske Betydning.

Som nævnt i Indledningen var Formaalet med det foreliggende Arbejde i første Række en Undersøgelse af de normale Værdier for Blodmængden hos raske, arbejdsdygtige, yngre Mænd og

*) Dette Arbejde er endnu ikke publiceret.

Kvinder. Af disse Undersøgelser fremgaar det, at der findes saa store Variationer inden for det normale, at en sygelig Afvigelse fra Normalen vil være vanskelig at fastslaa. En manglende Hensyntagen til de ret betydelige normale Variationer er en af Grundene til, at de forskellige Spørgsmaal om Blodmængdens patologiske Forhold kun foreligger usikkert besvaret. Ved alvorlige Lidelser er det dog muligt, at Blodmængdeundersøgelser kan faa Betydning for Kliniken, da Værdier, der ligger kendeligt uden for de fundne normale Grænser, med ret stor Sikkerhed kan betegnes som patologiske.

Ved gentagne Bestemmelser paa samme Individ vil de individuelle Variationer imidlertid ikke spille nogen Rolle. Saadanne Serieundersøgelser hos enkelte Individer under Forløbet af en Sygdom, specielt ved akutte Lidelser eller ved akut Forværrelse i kroniske Lidelser, vil muligvis kunne give vigtige Oplysninger om Blodmængdens Forhold under disse Omstændigheder. Mulighederne for saadanne Undersøgelser med gentagne Blodmængdebestemmelser er skitseret ovenfor.

De Omraader, der kan tænkes at interessere i denne Forbindelse, og som tidligere Forfattere har beskæftiget sig med uden at opnaa endegyldige Resultater (med et Par Undtagelser, som f. Eks. Adipositas) er væsentligst følgende:

Blødninger ved kirurgiske og medicinske Sygdomme.

Tilstande i Tilslutning til *Operationer, Narkose og Shock*, Effekt af Blodtransfusioner.

Lidelser i Kredslobsorganerne og i det endokrine Kirtelapparat. Maligne Tumores og Intoksikationer.

Undersøgelserne kan foretages paa den Maade, at der paa Hospitalet udføres Venepunktur og Seruminjektion nøjagtig efter den givne Forskrift. Der bør som Kontrol for rigtig Udførelse gøres Dobbeltbestemmelser med 5 Minutters Mellemrum. Der foretages Hæmatocritbestemmelse paa Stedet, hvorefter der fremstilles Plasma ved Centrifugering, og de 3 Plasmaprøver indsendes til et Institut, der raader over det nødvendige Apparatur og skolet Personale til at udføre en nøjagtig Antitoxinmaaling intrakutant paa Kaniner a. m. *Claus Jensen*. Resultatet af Undersøgelsen med Angivelse af Blodmængdens Størrelse vil da oftest kunne være Hospitalet i Hænde i Løbet af 4-5 Dage, evt. et Par Dage se-

ner, dersom man ønsker at foretage Dobbeltmaaling af Prøverne.

Résumé.

1. Metodens Uskadelighed diskuteres ud fra andres og egne Erfaringer. Bortset fra, at der i nogle faa Procent af de undersøgte Tilfælde er iagttaget lettere, kortvarigt Ildebefindende og et Par Gange Temperaturforhøjelse paa Injektionsdagen, er Metoden fri for Bivirkninger og kan derfor betegnes som uskadelig.
2. Paa Basis af de foretagne Undersøgelser maa Metodens Paa-lidelighed anses for tilfredsstillende.
3. Gentagne Blodmængdebestemmelser kan udføres uden Gener inden for et Tidsrum af 4—5 Dage. Derefter bør der ventes mindst nogle Maaneder, inden der atter udføres Blodmængdebestemmelser. Fordelene ved Anvendelsen af Sera fra andre Dyrearter end Hesten, samt Muligheden for Anvendelsen af Menneskesera diskuteres.
4. Metodens Arbejdshastighed omtales.
5. Omraadet for Metodens eventuelle Anvendelse i Kliniken skitseres.

RÉSUMÉ.

Formaalet med det foreliggende Arbejde er at bestemme Størrelsen af Blodmængden hos sunde, voksne Mennesker, samt finde Grænserne for de individuelle Variationer. Der angives en *serologisk Metode* til Blodmængdebestemmelse og de vigtigste Fejlkilder undersøges eksperimentelt. *Metodens Princip* er at injicere en kendt Mængde Difteriantitoxin intravenøst og derpaa maale Antitoxinkoncentrationen i Plasma 5 Minutter senere; tillige bestemmes Cellevolumen med Hæmatocrit. Forsøgspersonen udfører »Blandingsbevægelser» (10 dybe Knæbojninger i roligt Tempo) i Forsøgstiden.

I Kapitel I gives en Fremstilling af tidligere Metoder til Bestemmelse af Menneskets Blodmængde.

Fejlkilder og Resultater bedømmes kritisk. De forskellige Metoders Resultater afviger meget betydeligt fra hverandre. En Oversigt over Resultaterne findes Pag. 34. Der gores endvidere Rede for tidligere Undersøgelser over Bloddepoter og lokale Variationer af Cellevolumen. Konklusionen af denne Gennemgang er, at der ikke foreligger nogen sikker Paavisning af en lokal Variation af Cellevolumen, der kan tænkes at have Betydning for Blodmængdebestemmelsen. Der foreligger ikke Undersøgelser, der viser, at den Depotvirksomhed, der muligvis udøves af visse Organer, har en saadan Kapacitet, at den bliver i Stand til at øve en forstyrrende Indflydelse paa Blodmængdebestemmelsen.

I Kapitel II beskrives de anvendte Maalemetoder.

1) Cellevolumen bestemmes med *v. Allen's Hæmatocrit* under Anvendelse af den af *Christensen & Warburg* angivne Stodpudeoplosning.

2, Maalingen af Difteriantitoksin foretages med *Claus Jensen's* intrakutane Kaninmetode, der beskrives ganske kortfattet. Der meddeles et Par praktiske Smaaændringer i Metodens Udførelse. Antitoksinmaalingens Middelfejl bestemmes: 3,0%.

I Kapitel III meddeles Resultaterne af Undersøgelser over Blodmængdebestemmelser in vitro.

1) Der bindes intet paaviseligt Antitoksin til Blodlegemerne.

2) Ved Forsøg in vitro sættes en kendt Mængde Antitoksin til en kendt Mængde Blod, hvoraf der fremstilles Plasma og Serum. Antitoksinkoncentrationen i Plasma svarer til den beregnede Koncentration (inden for Metodens Maalefejl). Blodmængdebestemmelse in vitro er saaledes mulig med Anvendelse af Plasma til Maalingen.

3) Antitoksinkoncentrationen i Serum er ca. 11—22% større end i Plasma, der er udvundet af den samme antitoksinholdige Blodprøve.

4) Afvigelsen mellem Antitoxintiteren i Serum og Plasma maa iflg. de foreliggende Forsøg betragtes som et konstant Fænomen. Den anvendte Teknik formaar derimod ikke at give en nøjagtigere Oplysning om Afvigelsens Størrelse eller om Aarsagen til Fænomenet.

I Kapitel IV beskrives Fremgangsmaaden ved Udførelsen af Blodmængdebestemmelser paa Mennesker.

1) Der gives en Liste over Apparaturet.

2) Der gives en detaljeret Fremstilling af Blodmængdebestemmelsens praktiske Udførelse, indtil Maalingen kan paabegyndes.

3) Apparaturlisten gennemgaas kritisk. Udvælgelsen af et egnet Difteriserum samt dettes Præparation til Anvendelsen ved Blodmængdebestemmelsen omtales nøjere.

4) De enkelte Punkter af den praktiske Udførelse gennemgaas kritisk. Anvendelsen af Oksalat diskuteres. Serumdoseringens Nøjagtighed undersøges eksperimentelt. Der meddeles Undersøgelser over Cellevolumen, før og efter den anvendte Stase ved Venepunkturerne samt før og efter Blandingsbevægelserne.

5) Dobbeltbestemmelse af Blodmængden omtales og anbefales.

I Kapitel V gøres der Rede for Undersøgelser over det injicerede Difteriserums Blanding med Blodet og dets Udskillelse herfra i den første Tid efter Injektionen.

1) *Tidligere Undersøgelser* er sparsomme, men tyder paa, at Antitoksin er anvendeligt til Blodmængdebestemmelse. *Waterfields* Resultater maa fremhæves: Kapillærvæggen er forholdsvis impermeabel for Globuliner. Dette taler for, at Antitoksinet er velegnet, da det er knyttet til Serumglobulinerne.

2) *Egne Undersøgelser.* Det injicerede Difteriserum blandes fuldstændigt med Blodmængden i Forsøgstiden. Udskillelsen af Antitoksinet fra Blodbanen i den første Tid efter Injektionen er tilfredsstillende langsom, saaledes at Antitoksinet i denne Henseende er velegnet til Blodmængdebestemmelse. I 11 af 12 Tilfælde kunde der ikke paavises noget Antitoksinsvind i de første 20 Minutter efter Injektionen.

Kapitel VI: Blodmængdebestemmelser paa normale Mænd og Kvinder.

1) Der meddeles Resultater af 60 Blodmængdebestemmelser paa 25 normale Mænd og 44 Blodmængdebestemmelser paa 25 normale Kvinder.

2) Nogen sikker Sammenhæng mellem Legemsvægt og cc% paavises ikke. Hos Kvinderne ses dog en Tendens til høj cc% ved lille Legemsvægt.

3) Blodmængden hos de 25 Mænd er 7.55 ± 1.84 cc%. 1.84 er den dobbelte Middelafrigivelse. Spredningen er ret symmetrisk (se Fig. 9, Pag. 92). Grænseværdierne er 5.01 og 9.41 cc%. De øvrige 23 Værdier varierer fra 6.18—8.89 cc%.

4) Blodmængden hos de 25 Kvinder er 6.85 ± 1.36 cc%. 1.36 er den dobbelte Middelafrigivelse. Spredningen er ret symmetrisk (se Fig. 10, Pag. 95). Grænseværdierne er 5.81 og 8.84 cc%. 24 af de 25 Værdier varierer fra 5.81 til 7.82 cc%.

5) Den gennemsnitlige Blodmængde for begge Kon er 7.2 cc%. Spredningen ses paa Fig. 11, Pag. 96.

6) De fundne individuelle Variationer er meget store. Den overvejende Del af Variationerne (omtrentlig $\frac{2}{3}$) maa forklares ved individuelle Ejendommeligheder, idet Maalefejlen kun forårsager en forholdsvis ringe Del af Afvigelserne.

I Kapitel VII meddeles en Beregning af Metodens Nøjagtighed. Middelfejlen ved Maaling af Plasmamængden er $\approx 3.0\%$. Middelfejlen ved Bestemmelsen af Blodmængden er $\approx 3.7\%$.

I Kapitel VIII omtales Metodens Anvendelighed.

1) *Metodens Uskadelighed* diskuteres ud fra andres og egne Erfaringer. Bortset fra, at der i nogle faa Procent af de undersøgte Tilfælde er iagttaget lettere, kortvarigt Ildebefindende og et Par Gange Temperaturforhøjelse paa Injektionsdagen, er Metoden fri for Bivirkninger og kan derfor betegnes som uskadelig.

2) *Metodens Paalidelighed* maa anses for tilfredsstillende paa Basis af de foretagne Undersøgelser.

3) *Gentagne Blodmængdebestemmelser* kan udføres uden Gener inden for et Tidsrum af 4—5 Dage. Derefter bør der ventes *mindst* nogle Maaneder, inden der atter udføres Blodmængdebestemmelse. Fordelen ved Anvendelsen af Sera fra andre Dyrearter end Hesten samt Muligheden for Anvendelse af Menneskesera diskuteres.

4) *Metodens Arbejdshastighed* omtales.

5) *Omraadet for Metodens eventuelle Anvendelse i Kliniken* skitseres. Paa Grund af de store, individuelle Variationer i Blodmængden indskrænkes Betydningen af Blodmængdebestemmelser i Kliniken meget. Der maa kræves meget store Afvigelser fra Normen (se Kapitel VI), for at der kan tales om sikre patologiske Værdier.

SUMMARY.

The purpose of the investigations reported in the present work is to determine the blood volume of healthy adults, and to find the limits of the individual variations. *A serological method* for blood volume determinations is indicated, and the main sources of error are tested experimentally. The principle is to inject intravenously a known amount of diphtheria antitoxin (horse serum¹). The antitoxin concentration is determined in the plasma obtained from a blood sample taken 5 minutes later. The cell volume is determined by means of haematocrite. During the experimental period the subject performs «mixing movements» (10 times knees full bend at a moderate speed).

Chapter I describes previous methods of determining the blood volume in man.

Sources of error and results are critically examined. The results of the various methods differ very considerably. A survey of the results will be found on p. 34. Previous investigations on blood depots and local variations of cell volume are reviewed. The conclusion drawn from this review is that no positive demonstration of a local variation of the cell volume is available which may be supposed to be of any importance for the determination of the blood volume. There are no investigations at hand which show that the depot action possibly exercised by certain organs is of such a capacity that it is able to exert a disturbing influence on the determination of the blood volume.

Chapter II describes the methods of measurement employed.

1) The cell volume is determined by means of v. Allen's haematocrite, using the buffer solution indicated by Christensen & Warburg.

2) The diphtheria antitoxin is measured by *Clauß-Jensen's* intracutaneous rabbit method, which is briefly described. Some small practical changes in the method are suggested. The mean error of the antitoxin measurement is determined at 3.0%.

Chapter III gives the results of investigations on blood volume determinations in vitro.

1) No appreciable amount of antitoxin is absorbed by the blood cells.

2) In experiments in vitro a known volume of antitoxin is added to a known volume of blood, from which plasma and serum are produced. The antitoxin concentration of the plasma corresponds to the calculated concentration (within the experimental error of the method of measurement). Hence blood volume determination *in vitro* is possible if plasma is employed for the measurements.

3) The antitoxin concentration of the serum is about 11—22% higher than that of the plasma derived from the same blood sample.

4) The deviation in the antitoxin titer of the serum and of the plasma must, according to the experiments at hand, be regarded as a constant phenomenon. On the other hand, it is not possible, with the technique employed, to obtain more accurate information as to the extent of the deviation or the cause of the phenomenon.

Chapter IV describes the method of carrying out blood volume determinations in man.

1) A list of the equipment is given.

2) A detailed description of the practical application of the method is given up to the moment for the measurement of the cell volume and the antitoxin titer.

3) The equipment is critically reviewed. The selection of a suitable antidiphtheric serum, and its preparation for use in the determination of the blood volume is described in more detail.

4) The details of the practical application are critically surveyed. The use of oxalate is discussed. The accuracy of the serum dosage is tested experimentally. The investigations of the

cell volume before and after the stasis at venipuncture and before and after the »mixing movements« are described.

5) Duplicate determination of the blood volume is discussed and recommended.

Chapter V describes investigations on the mixing with the blood of the antidiphtheric serum injected, and its disappearance from the blood during the first period after injection.

1) *Previous investigations* are few in number but would appear to indicate that antitoxin can be used for blood volume determinations. *Waterfield's* results must be emphasised: The capillary wall is comparatively impermeable to globulines. This seems to indicate the suitability of antitoxin, since it is associated with the serumglobulines.

2) *Own investigations.* The antidiphtheric horse serum injected is completely mixed with the blood in the experimental period. The disappearance of the antitoxin from the blood during the first period after injection is conveniently slow, so that in this respect the antitoxin is well suited for blood volume determination. In 11 out of 12 cases no loss of antitoxin could be demonstrated during the first 20 minutes after the injection.

Chapter VI. Blood volume determinations on normal men and women.

1) The results of 60 blood volume determinations on 25 normal men, and 44 blood volume determinations on 25 normal women are given.

2) No definite connection between body weight and cc% is demonstrated. In women, however, there is a tendency towards a high cc% with a low body weight.

3) The blood volume of the 25 men is 7.55 ± 1.84 cc%. 1.84 is twice the deviation. The distribution is fairly symmetrical (see fig. 9, p. 92). Minimum is 5.01 cc% and maximum 9.41 cc%. The other 23 values range from 6.18 to 8.89 cc%.

4) The blood volume of the 25 women is 6.85 ± 1.36 cc%. 1.36 is twice the deviation. The distribution is fairly symmetrical (see fig. 10, p. 95): Minimum is 5.81 cc% and maximum 8.84 cc%. 24 out of the 25 values range from 5.81 to 7.82 cc%.

5) The average blood volume for both sexes is 7.2 cc%. The distribution is seen in fig. 11 at p. 96.

6) *The observed individual variations are very considerable.* The greater part of the variations (about $\frac{2}{3}$) must be explained by individual peculiarities (errors in measurement causing only a relatively small part of the deviations).

Chapter VII gives a calculation of the accuracy of the method.

The mean error in the measurement of the volume of the plasma is ± 3.0 %. The mean error in the determination of the blood volume is ± 3.7 %.

Chapter VIII discusses the applicability of the method.

1) The harmlessness of the method is discussed on the basis of the author's own experience and that of others. Apart from the fact that in a few per cent of the cases investigated some slight and transitory discomfort was experienced and once or twice a rise of temperature on the day of injection, the method leaves no injurious effects and may therefore be designated as harmless.

2) On the basis of the present investigations the reliability of the method must be regarded as satisfactory.

3) Repeated blood volume determinations can be made without causing discomfort within a period of 4—5 days. Thereafter at least some months should elapse before repeating the determinations. The advantages of using sera from animals other than the horse, and the possibility of using human sera are discussed.

4) The working rate of the method is discussed.

5) The field within which the method may be applied in clinical medicine is outlined. Owing to the large individual variations in the blood volume the advantage of blood volume determinations in clinical medicine is very limited. It will be necessary to demonstrate very large deviations from the norm (see Chapter VI) before we can speak of sure pathological values.

LITERATUR.

- Aaser, P.*: Berl. kl. W. 42, 1215, 1905.
- Abderhalden, E. & Schmid, J.*: Hoppe-Seyler's Z. f. physiol. Chem. 66, 120, 1910.
- v. Allen, Ch. M.*: Münch. m. W. 73, 1890, 1926.
- Arnold, H. R., Carrier, E. B., Smith, H. P. & Whipple, G. H.*: Am. J. Physiol. 56, 313, 1921.
- Ashby, W.*: 1) Arch. Int. Med. 35, 516, 1925.
 — 2) ibid. 35, 632, 1925.
 — 3) ibid. 35, 641, 1925.
 — 4) ibid. 35, 726, 1925.
 — 5) ibid. 35, 733, 1925.
- Barcroft, J. & Barcroft, H.*: J. Physiol. 58, 138, 1923.
- Barcroft, J. & others*: Philosoph. Transact. B, 211, 418, 1923.
- Barcroft, J., Harris, H. A., Orahovats, D. & Weiss, R.*: J. Physiol. 60, 443, 1925.
- Barcroft, J., Benatt, A., Greeson, C. E. & Nisimaru, Y.*: J. Physiol. 73, 344, 1931.
- Barrat, J. O. W. & Yorke, W.*: Proc. Roy. Soc. London. B, 81, 381, 1909.
- v. Behring, E.*: Beitr. z. exp. Ther. 1, 1054, 1899.
 — Münch. m. W. 58, 655, 1911.
 — Beitr. z. exp. Ther.; 12, 2, 1912 (1911).
- v. Behring, E. & Kitasato, S.*: D. m. W. 16, 1113, 1890.
- Beltz, L. & Kaufmann, E.*: Z. klin. Med. 101, 441, 1925.
- Bischoff, T. L. W.*: Z. f. wissenschaftl. Zoolog. 7, 331, 1856.
 — ibid. 9, 65, 1858.
- Bock, A. V.*: Arch. Int. Med. 27, 83, 1921.
- Bohnen, P. & Borrmann, K.*: Arch. Gynäkol. 126, 144, 1925.
- Bolton, C.*: J. Path. Bact. 20, 290, 1915.
- Bousset, L., Bugnard, L. & Soula, L. C.*: J. physiol. pathol. gén. 28, 31, 1930.
- Boycott, A. E. & Douglas, C. G.*: J. Path. Bact. 13, 256, 1909.
- Boycott, A. E.*: ibid. 14, 605, 1910.
 — ibid. 16, 485, 1912.
- Boycott, A. E. & Oakley, C. L.*: ibid. 38, 91, 1934.

- Brednow, W.*: Z. f. d. ges. exp. Med. 73, 557, 1930.
 — *ibid.* 78, 177, 1931.
- Brown, G. E. & Keith, N. M.*: Arch. Int. Med. 33, 217, 1924.
- Brown, G. E. & Rowntree, L. G.*: *ibid.* 35, 129, 1925.
- Christensen, I. & Warburg, E. J.*: Hospitalstid. 71, 1207, 1928.
- Cohnstein, J. & Zuntz, N.*: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 42, 303, 1888.
- Culbertson, J. T.*: J. Immunol. 23, 439, 1932.
 — *Am. J. Physiol.* 107, 120, 1934.
- Denny, P.*: Arch. Int. Med. 27, 38, 1921.
- Deycke, Pascha*: Internat. med. Revue. No. 2, 39, 1907. (quoted from Fleischer-Hansen 1928).
- Douglas, C. G.*: J. Physiol. 33, 493, 1905.
 — *ibid.* 40, 472, 1910.
- Douglas, C. G., Haldane, J. S., Henderson, Y. & Schneider, E. C.*: Philosoph. Transact. B, 203, 185, 1913.
- Dreyer, G. & Ray, W.*: J. Path. Bact. 13, 344, 1909.
 — *Philosoph. Transact. B*, 201, 133, 1911.
 — *ibid.* B, 202, 191, 1912.
- Ehrlich, P.*: Nohtnagels Handb. d. spec. Path. u. Ther. 8, 2, 1898.
- Eppinger, H.*: Wien. klin. Woch. 44, 65, 1931.
 — *Klin. W.* 12, 5, 1933.
- Fähræus, R.*: *Klin. W.* 7, 100, 1928.
- Feringa, K. J. & v. Creveld, S.*: Nederl. tijdschr. v. geneesk. 653, 1297, 1921.
- Frank, E., Auerbach, L. & Stanner, E.*: *Klin. W.* 11, 1985, 1932.
- Franke, E. & Benedict, S. R.*: J. Lab. & Clin. Med. 6, 618, 1921. (quoted from Ref. Berichte ü. d. ges. Physiol. u. exp. Pharm. 11, 78, 1922).
- Freund, J. & Whitney, C. E.*: J. Immunol. 16, 109, 1929.
- Fries, H.*: Z. f. Geburtsh. u. Gynäk. 69, 340, 1911.
- Grab, W., Jansen, S. & Rein, H.*: *Klin. W.* 8, 1539, 1929.
- Glenny, A. T. & Hopkins, Barbara E.*: J. Hyg. 21, 142, 1923.
- Graff, S. & Clarke, H. T.*: Arch. Int. Med. 48, 808, 1931.
- Graff, S., d'Esopo, D. A. & Tillmann, A. J. B.*: Arch. Int. Med. 48, 821, 1931.
- Gram, H. C.*: Ugeskr. f. Læger. 88, 835, 1926.
- Grehant, N. & Quinquaud, E.*: J. de l'anat. et de la physiol. 18, 564, 1882.
- Griesbach, W.*: D. m. W. 47, 1289, 1921.
- Gscheidlen, R.*: Untersuch. a. d. physiol. Lab. in Würzburg. 2, 141, 1869.
- Haldane, J.*: J. Physiol. 25, 295, 1899.
 — »Respiration«, New Haven, 426, 1922.
- Haldane, J. & Lorraine-Smith, J.*: J. Physiol. 25, 331, 1899.
- Hammarsten, O.*: Lehrbuch d. physiol. Chem. München. 212 & 273, 1926.
- Hanak, A. & Harkavy, J.*: J. Physiol. 59, 121, 1924.
- Harris, D. T.*: Brit. J. Exp. Path. 1, 142, 1920.
- Hartwich, A. & May, G.*: Z. f. d. ges. exp. Med. 51, 497, 1926.
- Hawk, P. B.*: *Am. J. Physiol.* 10, 384, 1904.
- Haynes, F. W.*: *ibid.* 101, 232, 1932.

- Heidenhain, R.*: Arch. f. physiol. Heilk., Neue Folge, 1, 507, 1857.
 — Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 49, 215, 1891.
- Heilmeyer, L.*: Biochem. Z. 212, 430, 1929.
- Herzfeld, A.*: Münch. m. W. 69, 1272, 1922.
- Holbøll, S. A.*: 1) Ugeskr. f. Læger 90, 80, 1928.
 — 2) *ibid.* 90, 110, 1928.
 — *ibid.* 91, 4, 1929.
 — Klin. W. 8, 503, 1929.
- Hooper, C. W., Smith, H. P., Belt, A. C. & Whipple, C. H.*: Am. J. Physiol. 51, 205, 1920.
- Ibrahim, J.*: D. m. W. 31, 412, 1905.
- Jensen, Claus*: Die intrakutane Kaninchenmethode zur Auswertung von Diphtherie-Toxin und Antitoxin. 1933. Levin & Munksgaard, Copenhagen.
- Quarterly Bulletin of the Health Organisation, Report of the Permanent Commission on Biological Standardisation, Special Number, Januar 1935, p. 88.
- Kaboth, G.*: Zentralbl. f. Gynäk. 47, 498, 1923.
- Kämmerer, H. & Waldmann, A.*: Deutsches Arch. f. clin. Med. 109, 524, 1913.
- Keith, N. M., Rowntree, L. G. & Geraghty, J. T.*: Arch. Int. Med. 16, 247, 1915.
- Koch, R. & Jakovits, M.*: Klin. W. 1, 2518, 1922.
- Kottmann, K.*: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 54, 356, 1906.
- Krogh, A.*: The Anat. & Physiol. of the Capillaries, Yale University Press, 1929.
 — Kemisk Maanedssblad. 15, 105, 1934.
- Lamson, P. D.*: J. Pharm. Exp. Ther. 7, 169, 1915.
- Lamson, P. D. & Keith, N. M.*: *ibid.* 8, 247, 1916.
- Lamson, P. D. & Nagayama, T.*: *ibid.* 15, 331, 1920.
- Lee, F. W. & Whipple, G. H.*: Am. J. Physiol. 56, 328, 1921.
- Lehmann, C. G. & Weber, E.*: Lehrbuch d. physiol. Chem. 2. Aufl. Bd. 2. Leipzig. 258, 1850.
- Lindhard, J.*: 1) Am. J. Physiol. 76, 497, 1926.
 — 2) *ibid.* 77, 669, 1926.
- Lorraine-Smith, J.*: Transact. Path. Soc. London. 51, 311, 1900.
- MacQuarrie, I. & Davis, N. C.*: Am. J. Physiol. 51, 257, 1920.
- Madsen, Erin*: Acta path. et microbiol. Scand. 11, 376, 1934.
 — *ibid.* 13, 103, 1936.
- Madsen, Th.*: J. State Med. 31, 1, 1923. (The Harben Lectures, 1922. Lecture II.).
- Malassez, L.*: Arch. de physiol. norm. et path. (2) 1, 797, 1874.
 — *ibid.* 2, 261, 1875.
- Meeh, K.*: Z. f. Biol. 15, 425, 1879.
- Meek, W. J. & Gasser, H. S.*: Am. J. Physiol. 47, 302, 1918.
- Mendershausen, A.*: Z. f. klin. Med. 97, 468, 1923.
- Meulengracht, E. & Gram, H. C.*: Hæmatologisk Teknik. Copenhagen. 1922.

- Meyer-Bisch, R. & Lampe, W.*: Z. f. d. ges. exp. Med. 43, 761, 1924.
- Michaelis, L.*: Einführ. in die Mathematik f. Biologen u. Chemiker. Berlin, 1922.
- Munk, I. & Rosenstein, A.*: Virchows Arch. f. path. Anat. 123, 230, 1891.
- Müller, F.*: Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abt. 459, 1901.
- Müller, F. & Löwy, A.*: Abderhaldens Handbuch d. biochem. Arbeitsmeth. Bd. III, 748, 1910.
- Neubauer, W.*: D. m. W. 49, 520, 1923.
- Noel-Paton: J. Physiol.* 11, 109, 1890. (Quoted from Munk & Rosenstein, 1891).
- Panum, P. L.*: Virchows Arch. f. path. Anat. 27, 241, 1864.
- Pick, E. P.*: Beitr. z. chem. Physiol. u. Path. hrsg. von Hofmeister. 1, 351, 1902.
- Plesch, J.*: Z. f. exp. Path. u. Ther. 6, 380, 1909.
- Powers, J. H., Bowie, M. A. & Howard, I. M.*: Am. J. Physiol. 92, 665, 1930.
- Quincke, H.*: D. Arch. f. klin. Med. 20, 1, 1877.
- Ranke, J.*: Die Blutvertheilung und Thätigkeitswechsel der Organe, Leipzig. 1871.
- Ransom, F.*: Hoppe-Seylers Z. f. physiol. Chemie. 29, 349, 1900.
- Ratner, I. A.*: Ueb. die Bestimm. der Blutmenge. Basel 1914.
- Roberts, G. M. & Crandall, L. A.*: Am. J. Physiol. 106, 423, 1933.
- Rowntree, L. G., Brown, G. E. & Roth, G. M.*: The Volume of the Blood and Plasma in Health and Disease. Mayo Clinic Monographs, Philadelphia 1929.
- Rudolf, R. Dawson*: Brit. med. J. 1, 1078, 1903.
- Rusznayak*: D. Arch. f. klin. Med. 157, 186, 1927.
- Salvesen, H. A.*: J. Biol. Chem. 40, 109, 1919.
- Scheunert, A. & Krzywanek, F. W.*: 1) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 212, 477, 1926.
— 2) *ibid.* 213, 198, 1926.
- Schick, B., v. Gröer, F. R. & Kassowitz, K.*: Abderhaldens Handbuch d. biolog. Arbeitsmeth. Abt. XIII, Teil 2, Heft 3, p. 511, 1924.
- Schneider, E. C. & Havens, L. C.*: Am. J. Physiol. 36, 239, 1915.
- Schürer, J.*: Arch. f. exp. Path. & Pharm. 66, 171, 1911.
- Scott, F. H.*: J. Physiol. 50, 157, 1915.
— 1) Am. J. Physiol. 44, 298, 1917.
— 2) *ibid.* 44, 313, 1917.
- Seyderhelm, R.*: Klin. W. 6, 1833, 1927.
- Seyderhelm, R. & Lampe, W.*: Z. f. d. ges. exp. Med. 30, 410, 1922.
— *ibid.* 35, 177, 1923.
— *Ergeb. d. inn. Med. u. Kinderheilk.* 27, 245, 1925.
- Sherrington, C. S. & Copeman, S. M.*: J. Physiol. 14, 52, 1893.
- v. Slyke, D. D. & Salvesen, H. A.*: J. Biol. Chem. 40, 103, 1919.
- Smith, H. P.*: Am. J. Physiol. 51, 221, 1920.
— *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 36, 325, 1925.
- Smith, H. P., Arnold, H. R. & Whipple, G. H.*: Am. J. Physiol. 56, 336, 1921.

- Smith, H. P., Belt, A. E., Arnold, H. R. & Carrier, E. B.*: Am. J. Physiol. 71, 395, 1925.
- Thompson, W. O., Thompson, P. K. & Dailey, M. E.*: J. Clin. Invest. 5, 573, 1928.
- Todd, C. & White, R. G.*: Proc. Roy. Soc. London. B. 84, 255, 1912.
- Valentin, G.*: Canstatts Jahresberichte ü. d. Fortschritte d. ges. Med. 1, 169, 1845.
- Versuch eines physiol. Path. d. Blutes u. d. übrigen Körpersäfte, 1. Teil. Leipzig u. Heidelberg. 431, 1866.
- Waterfield, R. L.*: J. Physiol. 72, 110, 1931.
- Welcker, H.*: Vierteljahrsschrift f. d. prak. Heilk., Prag. 11, Bd. 4, 63, 1854.
- Z. f. rationelle Med. 3. Reihe, Bd. 4, 145, 1858.
- Wollheim, E.*: Klin. W. 6, 2134, 1927.
- Z. f. klin. Med. 108, 463, 1928.
- D. m. W. 56, 556, 1930.
- Z. f. klin. Med. 116, 269, 1931.
- Klin. W. 12, 12, 1933.
- Žuntz, N. & Plesch, J.*: Biochem. Z. 11, 47, 1908.
- Župpinger, K. A.*: Wien. klin. W. 17, 31, 1904.
- Ørum, H. P. T.*: Festschrift tilegnat Olaf Hammarsten, Upsala, 1906. Upsala Läkareförenings Förhandl. Ny Följd. Bd. 11. Suppl.
- D. Arch. f. klin. Med. 93, 356, 1908.

